



Evolution des lésions ischémiques aiguës en IRM de diffusion

Marie Tisserand

► To cite this version:

Marie Tisserand. Evolution des lésions ischémiques aiguës en IRM de diffusion. Neurosciences. Université Sorbonne Paris Cité, 2015. Français. NNT : 2015USPCB068 . tel-01255509

HAL Id: tel-01255509

<https://theses.hal.science/tel-01255509>

Submitted on 13 Jan 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Paris Descartes

Ecole doctorale Cerveau, Cognition, Comportement (ED n°158)

Laboratoire INSERM U894

Evolution des lésions ischémiques aiguës en IRM de diffusion

Par Marie TISSERAND

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par Catherine Oppenheim

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2015

Devant un jury composé de :

Catherine OPPENHEIM (PU-PH), directrice de thèse

Laurent PIEROT (PU-PH), rapporteur

Serge BRACARD (PU-PH), rapporteur

Jean-Claude BARON (DR), examinateur

Jean-Marc OLIVOT (PU-PH), examinateur

Jérôme HODEL (PH), examinateur

 Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Résumé (français) :

Après traitement d'un AIC par thrombolyse, les lésions ischémiques en diffusion peuvent être réversibles, stables et/ou progresser. Cette thèse a pour objectif d'étudier en IRM ces phénomènes de réversibilité et de progression, de mieux comprendre leur physiopathologie, et d'appréhender le rôle pronostic du volume des lésions en diffusion.

La réversibilité en diffusion a été rapportée après recanalisation artérielle, chez l'animal et chez l'homme. Dans notre cohorte de 155 patients, nous avons étudié ce phénomène par une analyse voxel à voxel sur des IRM avant et 24h après thrombolyse. Nous avons montré que la réversibilité des anomalies en diffusion à 24h était fréquente et surtout persistait sur une IRM plus tardive (médiane 54h) pour plus de 70% des voxels [58.0-85.9], suggérant que ce phénomène n'était pas transitoire. De plus, seule la réversibilité permanente était associée à une amélioration neurologique à 24h (OR=1.15, CI_{95%}[1.03-1.27], $P=0.008$ par mL).

La substance blanche a été décrite comme plus résistante à l'ischémie sur des modèles murins. Chez l'homme, nous avons confirmé la prédominance en substance blanche des phénomènes de réversibilité, avec une probabilité de régression plus importante pour un voxel de substance blanche que pour un voxel de substance grise. Ces résultats pourraient aider à identifier avant décision thérapeutique les lésions potentiellement réversibles, c'est-à-dire celles prédominant en substance blanche.

Même s'il existe une association entre le volume de lésion en diffusion avant traitement et le pronostic fonctionnel à 3 mois, la réversibilité des lésions pourrait remettre en cause les seuils de volume au-delà desquels une revascularisation pourrait être futile. En effet, en limitant la progression des anomalies en diffusion et en favorisant leur régression, la revascularisation pourrait aussi avoir un impact sur le pronostic fonctionnel des patients avec un large volume lésionnel (≥ 70 mL). Dans une population de 267 patients avec un infarctus de l'artère cérébrale moyenne traités par thrombolyse, 54 avaient un volume en diffusion ≥ 70 mL, dont 12(22%) avaient un pronostic fonctionnel favorable à 3 mois. L'odds-ratio de la recanalisation pour le pronostic fonctionnel favorable dans le groupe ≥ 70 mL était de 4.87 [1.15-20.73], $P=0.03$ en faveur d'un impact positif de la recanalisation même dans ce groupe.

En l'absence de reperfusion, les anomalies en diffusion progressent au sein de la pénombre ischémique. Selon le modèle « core/pénombre », cette progression lésionnelle ne doit pas s'accompagner d'une aggravation neurologique. Nous avons formulé l'hypothèse que si elle survenait au-delà de la pénombre (dans des zones asymptomatiques), elle s'accompagnerait d'une détérioration neurologique. La détérioration neurologique précoce non expliquée (absence de transformation hémorragique, d'œdème malin ou d'autre cause identifiable) est observée chez 7% de nos 309 patients thrombolysés. Nous avons validé l'hypothèse initiale d'une progression des anomalies en diffusion au-delà de la pénombre chez ces patients. Par une analyse voxel à voxel, elle était présente chez 9 cas/10 (7-137mL; > 10 mL chez 8 cas), et son volume était significativement supérieur à celui des 30 contrôles sans détérioration précoce ($P=0.047$). De plus, sa topographie était congruente avec les fonctions neurologiques qui s'étaient détériorées.

L'ensemble de ces résultats participe à une meilleure compréhension de l'évolution des lésions ischémiques aiguës en IRM de diffusion et offre des perspectives pour adapter la prise en charge individuelle afin d'améliorer le pronostic fonctionnel.

Title : Evolution of acute ischemic diffusion-weighted lesions**Abstract :**

Within the first 24 hours after IV-rtPA, diffusion-weighted ischemic lesions can reverse, remain stable or grow. The aim of this thesis is to study these reversal and growth phenomena, to better understand their pathophysiology and to gain insight into the prognostic value of diffusion lesion volume.

Diffusion lesion reversal was reported in animals and humans after arterial recanalization. In our sample of 155 patients, we studied this phenomenon with MRI performed before and 24 hours after thrombolysis using a voxel-based approach. First, we demonstrated that 24 hours diffusion reversal was frequent and sustained on a late MRI (median 54h) for over two-thirds of the voxels. Second, sustained reversal was associated with 24hr neurological improvement (OR=1.15, IC_{95%}[1.03-1.27], $P=0.008$ per 1mL).

Animal studies have suggested that white matter is more resistant to ischemia than gray matter. In humans, we confirmed that diffusion lesion reversal was more frequent in white matter than in gray matter and disclosed that white matter voxels were more prone to reverse than gray matter voxels. The amount of white matter in the initial diffusion lesion may therefore be a significant determinant of reversibility.

Large diffusion lesion volume is associated with poor outcome. However, revascularization therapy can prevent infarct growth or even promote lesion reversal. It is still unclear whether these treatments are beneficial in patients with large diffusion volumes ($\geq 70\text{mL}$). In our series including 267 patients with middle cerebral artery stroke treated with thrombolysis, 54 patients had a $\geq 70\text{mL}$ diffusion volume, of which 12(22%) had a 3 month favorable outcome. Odds-ratio of recanalization for favorable outcome in the $\geq 70\text{mL}$ group was 4.87 [1.15-20.73], $P=0.03$ supporting a benefit of recanalization in this subgroup.

Diffusion lesions growth is usually located within the ischemic penumbra. We hypothesized that if it occurred beyond its boundaries, it would translate into neurological deterioration. Unexplained early neurological deterioration is frequent (70% of early neurological deteriorations, 7% in our series of 309 thrombolysed patients) and its causes are not well-known (no symptomatic intra cerebral hemorrhage, malignant edema or post-stroke seizure). We confirmed our hypothesis in these patients with diffusion growth beyond the penumbra. This growth occurred in 9 of the 10 studied patients (7-137mL; $> 10\text{mL}$ in 8 patients) and it was significantly larger than in the 30 controls with early neurological deterioration ($P=0.047$). Moreover its topography matched the neurological items that deteriorated.

All together, these results contribute to a better understanding of acute ischemic lesions using diffusion-weighted imaging and may offer perspectives to adapt individual patient care.

Mots clés : Accident vasculaire cérébral, imagerie par résonance magnétique, diffusion, perfusion, pénombre, pronostic, thrombolyse

Keywords : Stroke, magnetic resonance Imaging, diffusion-weighted imaging, perfusion-weighted imaging, penumbra, prognosis, thrombolysis

Remerciements

Je remercie le Professeur Catherine Oppenheim d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir fait profiter de son expertise. Je la remercie pour la confiance, l'autonomie et le soutien qu'elle m'accorde depuis plusieurs années. Qu'elle trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Je remercie le Professeur Laurent Pierot, qui a accepté d'être rapporteur de cette thèse. Je le remercie pour sa rigueur, ses compétences scientifiques et pour la qualité de ses commentaires.

Je remercie le Professeur Serge Bracard, qui a accepté d'être rapporteur de cette thèse. Je le remercie de m'avoir donné envie d'exercer ce métier, de m'avoir fait confiance et soutenu depuis mes débuts en neuroradiologie.

Je remercie le Professeur Jean-Claude Baron de me faire l'honneur de juger mon travail. Je le remercie pour son expertise et sa confiance. Qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect. Avoir eu la chance de travailler avec lui est un privilège.

Je remercie le Professeur Jean-Marc Olivot d'avoir accepté de juger ce travail, ainsi que pour son expertise dans l'AIC, source de nombreux articles que je me réjouis à chaque fois de lire.

Je remercie le Professeur Jérôme Hodel d'avoir accepté de juger ce travail et de m'accueillir dans son service de Neuroradiologie. J'espère que nous pourrions continuer à collaborer durablement autour de futurs projets de recherche.

Je remercie le Pr Jean-Louis Mas de m'avoir accueillie dans son unité de recherche au sein de laquelle j'ai pris grand plaisir à travailler sur la phase aiguë dans un environnement privilégié.

Je remercie chaleureusement Guillaume Turc, Pierre Seners et David Calvet pour nos discussions enrichissantes sur la phase aiguë.

Je remercie le Pr Jean-François Méder pour sa confiance, son soutien et ses conseils depuis plusieurs années.

Je remercie Sylvain Charron et Pauline Roca, ingénieurs de l'équipe de recherche pour leur soutien et leur aide lors de ces travaux.

Je remercie Stéphanie Lion pour son aide, son soutien et sa bonne humeur.

Merci à l'ensemble de l'équipe de neuroradiologie du CH Sainte-Anne pour m'avoir accueillie et plus particulièrement à Laurence, Raphaëlle, Christine, Myriam, Charles, Grégory et Olivier.

Je tiens à remercier du fond du cœur mes maitres et amis du service de Neuroradiologie du CHU de Nancy : Emmanuelle Schmitt, Sylvain Foscolo, Christiane Moret et René Anxionnat.

Merci à l'ensemble de l'équipe de neuroradiologie du CHU Henri Mondor de m'avoir accueillie dans la bonne humeur et plus particulièrement au Professeur André Gaston.

Je remercie la Fondation pour la Recherche Médicale et la Société Française de Radiologie pour leur soutien dans l'accomplissement de ce projet.

Meis et Amicis

Abréviations utilisées

ACM : Artère cérébrale moyenne

ADC : Coefficient apparent de diffusion

ARM : Angiographie par résonance magnétique

AIC : Accident ischémique cérébral

DSC : Débit sanguin cérébral

DWI : Diffusion-weighted imaging

END : Early neurological deterioration

FLAIR : Fluid attenuated inversion recovery

IRM : Imagerie par résonance magnétique

mRS : Modified Rankin scale

NIHSS : National institute of health stroke scale

PET : Tomographie par émissions de positrons

PWI : Perfusion-weighted imaging

ROI : Region of interest

TDM : Tomodensitométrie

TOF : Time of flight

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
ABREVIATIONS UTILISEES	6
ARTICLES ORIGINAUX DE L'AUTEURE CORRESPONDANT AU TRAVAIL PRESENTE DANS LA THESE	9
AUTRES ARTICLES DE L'AUTEURE EN RAPPORT AVEC LE TRAVAIL PRESENTE DANS LA THESE	10
INTRODUCTION.....	12
PREMIERE PARTIE : IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE DES ACCIDENTS ISCHEMIQUES CEREBRAUX.....	14
CHAPITRE 1 : DEFINITION DU MODELE CORE/PENOMBRE.....	15
CHAPITRE 2 : IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE DU MODELE CORE/PENOMBRE ISCHEMIQUE	18
1. IMAGERIE DE DIFFUSION	18
2. IMAGERIE DE PERFUSION	27
3. IMAGERIE DU MISMATCH PERFUSION/DIFFUSION.....	31
CHAPITRE 3 : METHODOLOGIE D'IMAGERIE UTILISEE DANS NOS TRAVAUX.....	36
1. ACQUISITION D'IMAGE	36
2. POST-TRAITEMENT DES DONNEES IRM	36
DEUXIEME PARTIE : EVOLUTION DES LESIONS ISCHEMIQUES AIGUES EN IRM DE DIFFUSION	41
CHAPITRE 1 : ETUDE DE LA PERSISTANCE DE LA REVERSIBILITE	42
CHAPITRE 2 : TOPOGRAPHIE SUBSTANCE BLANCHE / SUBSTANCE GRISE DE LA REVERSIBILITE DES LESIONS EN DIFFUSION	51
CHAPITRE 3 : ROLE PRONOSTIQUE DU VOLUME INITIAL DES LESIONS EN DIFFUSION, EXISTE-T-IL UN SEUIL ?	55
CHAPITRE 4 : PROGRESSION EXTRA-PENOMBRE DES LESIONS EN DIFFUSION	68
TROISIEME PARTIE : PERSPECTIVES	80
1/RESUME DE NOS TRAVAUX.....	81
2/METHODOLOGIE DE TRAITEMENT D'IMAGES	82
3/IMAGERIE NON INVASIVE DES COLLATERALES	86
4/ETUDE DE LA REPERFUSION PRECOCE	87
5/ REVERSIBILITE ET PROGRESSION DES LESIONS ISCHEMIQUES DANS LES 24H APRES THROMBOLYSE : ELABORATION D'UN MODELE MULTIVARIE DE L'EVOLUTION CLINIQUE	89
CONCLUSION.....	92
BIBLIOGRAPHIE	93

<u>ANNEXE 1 : NIHSS.....</u>	<u>101</u>
<u>ANNEXE 2 : EMC DIFFUSION</u>	<u>103</u>
<u>ANNEXE 3 : MRS.....</u>	<u>124</u>
<u>ANNEXE 4 : PROTOCOLE IRM</u>	<u>125</u>

Articles originaux de l'auteure correspondant au travail présenté dans la thèse

1. How sustained is 24hr DWI lesion reversal? Serial MRI in a patient cohort thrombolized within 4.5hrs of stroke onset. *Stroke*. 2015;46:704-10.

Soize S, **Tisserand M**, Charron S, Turc G, Benhassen W, Labeyrie MA, Legrand L, Mas JL, Pierot L, Méder JF, Baron JC, Oppenheim C

2. Is white matter more prone to diffusion lesion reversal after thrombolysis? *Stroke*. 2014;45:1167-9.

Tisserand M, Malherbe C, Turc G, Legrand L, Edjlali M, Labeyrie MA, Seners P, Mas JL, Méder JF, Baron JC, Oppenheim C

3. Impact of recanalization by IV-tPA according to DWI lesion volume. *Stroke*, en préparation

Tisserand M, Turc G, Charron S, Legrand L, Edjlali M, Soize S, Roca P, Lion S, Naggara O, Mas JL, Méder JF, Baron JC, Oppenheim C

4. Mechanisms of unexplained neurological deterioration after intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2014;45:3527-34.

Tisserand M, Seners P, Turc G, Legrand L, Labeyrie M-A, Charron S, Méder JF, Mas JL, Oppenheim C, Baron JC

Autres articles de l'auteure en rapport avec le travail présenté dans la thèse

1. Can DWI-ASPECTS Substitute for Lesion Volume in Acute Stroke? *Stroke*. 2013;44:3565-7.
de Margerie-Mellon C, Turc G, **Tisserand M**, Naggara O, Calvet D, Legrand L, Méder JF, Mas JL, Baron JC, Oppenheim C
2. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of very early neurological response to intravenous thrombolysis in patients with middle cerebral artery occlusion. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000511.
Apoil M, Turc G, **Tisserand M**, Calvet D, Naggara O, Domigo V, Baron JC, Oppenheim C, Touzé E
3. Total mismatch in anterior circulation stroke patients before thrombolysis. *J Neuroradiol*. 2013;40:158-63.
Fustier A, Naggara O, **Tisserand M**, Touzé E, Mellerio C, Edjlali M, Malherbe C, Roca P, Baron JC, Mas JL, Méder JF, Oppenheim C
4. Unexplained early neurological deterioration after IV thrombolysis: incidence, predictors and associated factors. *Stroke*. 2014;45:2004-9.
Seners P, Turc G, **Tisserand M**, Legrand L, Labeyrie MA, Calvet D, Méder JF, Mas J-L, Oppenheim C, Baron JC
5. MR screening of candidates for thrombolysis: How to identify stroke mimics? *J Neuroradiol*. 2014;41:283-295.
Danière F, Edjlali-Goujon M, Mellerio C, Turc G, Naggara O, Tselikas L, Ben Hassen W, **Tisserand M**, Lamy C, Souillard-Scemama R, Flais S, Méder JF, Oppenheim C
6. Patient "candidate" for thrombolysis: MRI is essential. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95:1135-44.
Tisserand M, Naggara O, Legrand L, Mellerio C, Edjlali M, Lion S, Rodriguez-Régent C, Souillard-Scemama R, Jbanca CF, Trystram D, Méder JF, Oppenheim C
7. Do FLAIR Vascular Hyperintensities beyond the DWI Lesion represent the ischemic penumbra? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36:269-74.
Legrand L, **Tisserand M**, Turc G, Naggara O, Edjlali M, Mellerio C, Mas JL, Méder JF, Baron JC, Oppenheim C
8. An update on brain imaging in transient ischemic attack. *J Neuroradiol*. 2015;42:3-11.
Souillard-Scemama R, **Tisserand M**, Calvet D, Jumadilova D, Lion S, Turc G, Edjlali M, Mellerio C, Lamy C, Naggara O, Méder JF, Oppenheim C

9. Letter regarding article “Defining Clinically Relevant Cerebral Hemorrhage After Thrombolytic Therapy for Stroke: Analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Tissue-Type Plasminogen Activator Trials” Stroke, 2015. Published online before print January 8 2015

Turc G, **Tisserand M**, Seners P, Oppenheim C, Baron JC

10. Imagerie par résonance magnétique de diffusion de l’encéphale de l’adulte : technique, résultats normaux et pathologiques. EMC Radiologie et imagerie médicale. 2015

Tisserand M, Malherbe C, Mellerio C, Edjlali M, Naggara O, Méder JF, Oppenheim C

11. Susceptibility vessel sign on T2* magnetic resonance imaging and recanalization results of mechanical thrombectomy with stent retrievers: a multicentre cohort study. Eur J Neurol. 2015;22:967-72.

Soize S, Batista AL, Rodriguez Regent C, Trystram D, **Tisserand M**, Turc G, Serre I, Ben Hassen W, Zuber M, Calvet D, Mas JL, Méder JF, Raymond J, Pierot L, Oppenheim C, Naggara O

12. Microbleeds status and 3-month outcome after intravenous thrombolysis in 717 acute ischemic stroke patients. Stroke, accepté pour publication mai 2015

Turc G, Sallem A, Moulin S, **Tisserand M**, Machet A, Edjlali M, Baron JC, Leclerc X, Leys D, Mas JL, Cordonnier C, Oppenheim C

13. DWI lesion growth after thrombolysis: comparison of metrics. International Journal of Stroke, accepté pour publication sous réserve de modifications.

Ben Hassen W, **Tisserand M**, Turc G, Charron S, Seners P, Edjlali-Goujon M, Legrand L, Lion S, Calvet D, Naggara O, Mas JL, Méder JF, Baron JC, Oppenheim C

14. FLAIR vascular hyperintensities-DWI mismatch identifies acute stroke patients most likely to benefit from recanalisation. Stroke, soumis.

Legrand L, **Tisserand M**, Turc G, Edjlali M, Calvet D, Trystram D, Roca P, Naggara O, Mas JL, Méder JF, Baron JC, Oppenheim O

Introduction

Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques sont une pathologie grave et urgente dont la prise en charge repose sur le concept « Time is Brain ». Le principe du traitement spécifique est de rétablir, dans les meilleurs délais possibles, la perfusion cérébrale en levant l'obstruction artérielle. Deux traitements ont démontré leur efficacité : la thrombolyse par voie intraveineuse par r-tPA (recombinant tissue plasminogen activator) et la thrombectomie mécanique par voie intra-artérielle.

La prise en charge en imagerie des accidents vasculaires cérébraux ischémiques est en constante évolution mais deux aspects capitaux émergent depuis plusieurs années : 1/ adapter la décision thérapeutique en fonction de l'horloge tissulaire (« tissue-clock ») plutôt qu'en fonction du délai de survenue des symptômes, dans le but de pouvoir élargir la fenêtre thérapeutique pour certains patients ; 2/ pouvoir prédire quels sont les « bons » candidats à ces traitements de revascularisation, dans le but d'éviter des traitements inutiles, voire délétères.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM), de plus en plus utilisée à la phase aiguë des accidents vasculaires cérébraux, permet de visualiser très précocement les lésions ischémiques par la séquence de diffusion, d'évaluer le territoire hypoperfusé par la séquence de perfusion et de déterminer le site de l'occlusion artérielle par angio-IRM. Les hypersignaux en IRM de diffusion ont longtemps été considérés comme des marqueurs d'ischémie irréversible ou infarctus. Sur cette hypothèse reposent la plupart des méthodes utilisant l'IRM comme méthode de sélection des candidats à une revascularisation en urgence, tel que le modèle du mismatch perfusion-diffusion. Ce modèle considère que l'ischémie irréversible correspond aux anomalies en diffusion et que la zone d'ischémie réversible (ou pénombre) correspond à du tissu cérébral normal en diffusion mais anormalement perfusé. Or, dans les 24 premières heures après traitement par thrombolyse, les lésions ischémiques en diffusion peuvent être réversibles, stables et/ou progresser.

Dans ce contexte, une meilleure compréhension de l'évolution des lésions ischémiques aiguës en IRM de diffusion est fondamentale pour améliorer la prise en charge

des patients. Notre travail s'est intéressé à la dynamique des lésions en diffusion dans les 24 heures après un traitement par thrombolyse en appliquant une analyse voxel à voxel pour répondre aux questions suivantes : 1/La réversibilité des lésions en diffusion fréquemment observée sur l'IRM effectuée à 24h correspond-elle à un phénomène permanent ou transitoire et quels sont les corrélats cliniques de ces deux compartiments ; 2/Le phénomène de réversibilité prédomine-t-il en substance blanche chez l'homme, comme cela a été montré chez l'animal ; 3/Le potentiel de réversibilité des lésions en diffusion en cas de recanalisation précoce nous a conduit à nous interroger sur la pertinence des seuils de volume de lésions (70 mL) au-delà desquels les traitements de revascularisation sont souvent considérés comme inefficaces voire futiles

Dans une seconde partie, nous nous sommes intéressés à la progression des lésions ischémiques et à leurs corrélats cliniques. Nous avons testé l'hypothèse selon laquelle les lésions pourraient progresser au-delà des limites de la pénombre ischémique, expliquant la survenue d'une aggravation neurologique précoce non expliquée par des causes évidentes (absence de transformation hémorragique, d'œdème malin ou d'autre cause identifiable).

Pour l'ensemble de ces travaux, nous avons utilisé une méthode d'analyse dite voxel-based, impliquant un recalage d'images acquises avant et après traitement que nous avons appliqué à la cohorte de patients traités par fibrinolyse depuis 10 ans dans notre centre. Ces travaux n'auraient pas été possibles sans ce savoir-faire des techniques d'analyse d'images. Ainsi peu d'équipes ont la chance de bénéficier des données d'une vaste cohorte homogène de patients thrombolysés avec un phénotypage clinique, d'une expertise dans le traitement d'images et d'une collaboration de qualité entre neurologues vasculaires et spécialistes de l'image.

Ce document débutera par une introduction sur l'imagerie des AIC en IRM à la phase aiguë et la description de notre protocole d'imagerie et de la méthode de post-traitement d'image utilisée dans les travaux de cette thèse. Chacun des quatre articles originaux composant ce travail de thèse sera ensuite inséré. Enfin les perspectives seront présentées dans le dernier chapitre.

Première partie : Imagerie par Résonance Magnétique des accidents ischémiques cérébraux

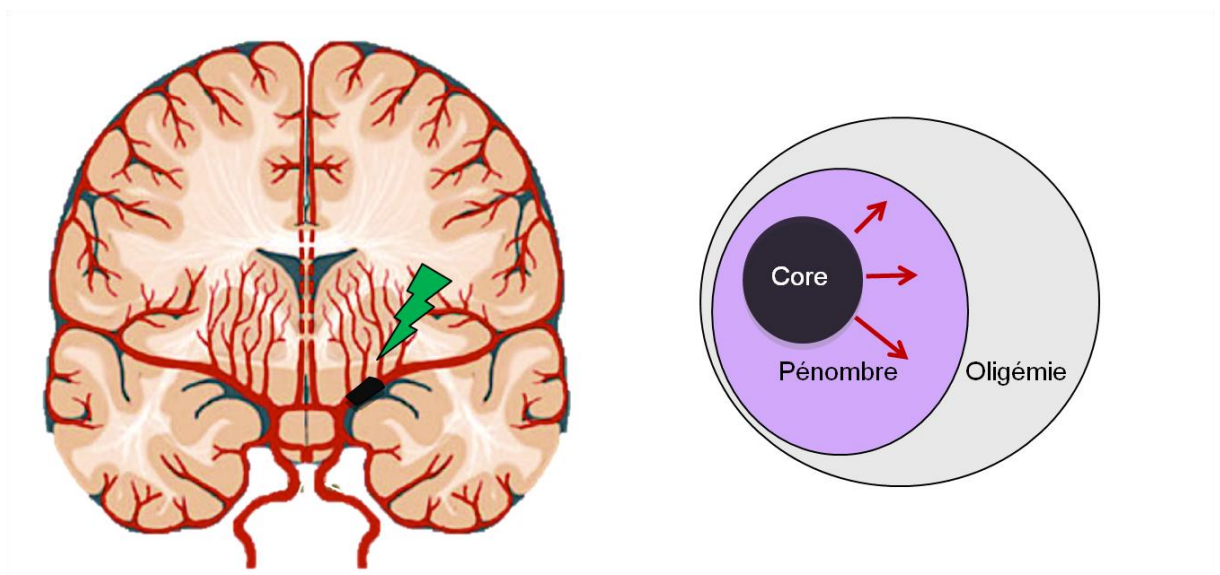
Chapitre 1 : Définition du modèle core/pénombre

L'occlusion persistante d'une artère intra crânienne provoque une ischémie cérébrale. En fonction de sa sévérité, on distingue 3 compartiments:^{1,2}

- (1) **l'infarctus cérébral** (cœur nécrotique ou core), ou ischémie irréversible, cliniquement symptomatique ;
- (2) **la pénombre ischémique**, sévèrement hypoperfusée et cliniquement symptomatique, siège d'une dysfonction cellulaire, et pouvant évoluer vers la mort cellulaire en l'absence de recanalisation rapide (spontanée, par thrombolyse intra-veineuse ou par thrombectomie) ;
- (3) **l'oligémie**, modérément hypoperfusée, sans dysfonction cellulaire, cliniquement asymptomatique et qui est considérée comme non à risque d'infarctissement

Figure 1 : Représentation schématique à la phase aiguë d'un AIC

L'occlusion artérielle par un thrombus (en noir, sur l'artère cérébrale moyenne gauche) provoque une ischémie tissulaire de sévérité décroissante : core, pénombre, oligémie.



Le concept de pénombre a été décrit initialement par Astrup et Symon.³ Lors de l'ischémie cérébrale chez le singe, l'activité électrique (potentiels évoqués somesthésiques) était abolie en dessous d'un certain niveau de débit sanguin cérébral (DSC) (15 ml/100g/min) alors que

la libération du potassium vers le secteur extracellulaire témoignant de la défaillance du métabolisme énergétique et des dégâts cellulaires irréversibles, s'effectuait pour un DSC plus bas (2 à 6 ml/100g/min). Cet état intermédiaire du DSC où les cellules sont fonctionnellement inactives mais encore intactes et donc viables en cas de reperfusion correspond à la pénombre ischémique. Selon le modèle classique «core-pénombre», core et pénombre sont cliniquement symptomatiques au stade aigu, c'est-à-dire qu'ils sont responsables des symptômes neurologiques, évalué en pratique par le score NIHSS (**annexe 1**). C'est sur ce modèle tri-compartmental qu'est basée la prise en charge des AIC, avec pour but de limiter la progression de l'infarctus au sein de la pénombre ischémique, par le biais de la reperfusion tissulaire.

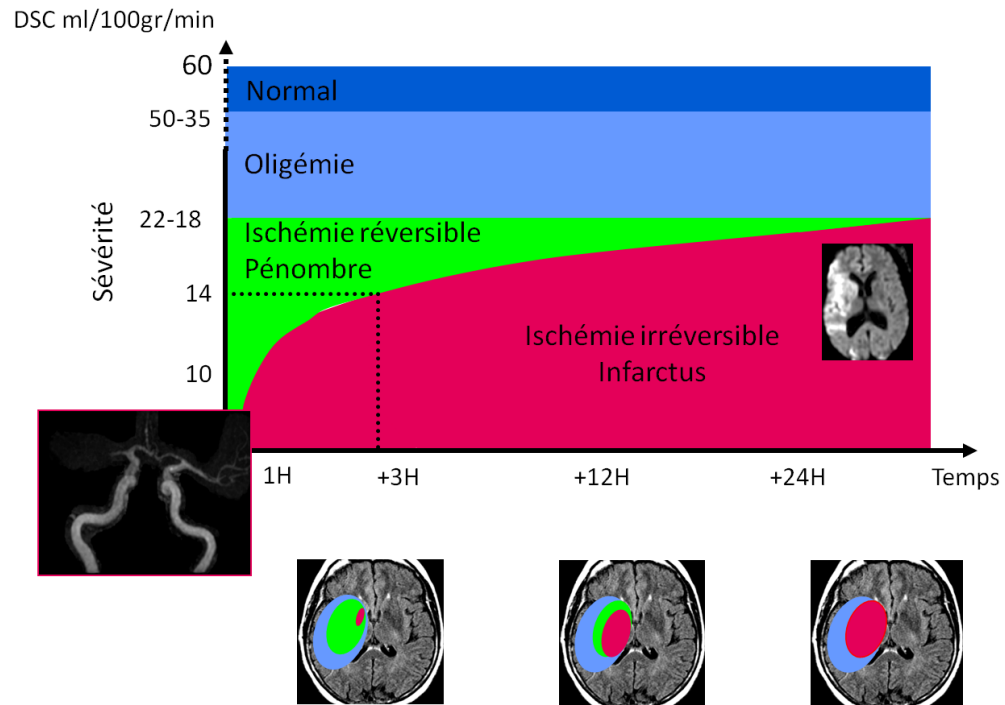
Ce modèle est basé sur des expérimentations animales d'ischémie focale⁴ et la translation de ces données en imagerie a d'abord été réalisée en Tomographie par émissions de Positrons (PET) qui permet de mesurer différentes variables physiologiques dont le débit sanguin cérébral et la consommation d'oxygène (CMRO₂).^{2,5}

La zone de pénombre peut évoluer en quelques heures, soit, en l'absence de reperfusion, vers la nécrose irréversible, avec un déficit neurologique persistant; soit, en cas de reperfusion précoce, vers la survie tissulaire et la récupération des fonctions cellulaires, entraînant une amélioration neurologique. La pénombre est détectable jusqu'à 48h après l'occlusion artérielle en PET.^{6,7} Au sein de la pénombre, se produit une cascade d'événements neurochimiques avec une déplétion énergétique suivie d'un dysfonctionnement de l'homéostasie ionique, la libération de glutamate, le dysfonctionnement des canaux calciques, la libération de radicaux libres, la rupture membranaire, des modifications inflammatoires et la mort cellulaire par nécrose et apoptose.^{8,9}

Le développement de lésions irréversibles dépend de la sévérité de l'hypoperfusion mais aussi de la durée de l'ischémie : il existe une interaction seuil x durée.⁴

Il existe de plus une variabilité régionale et tissulaire différentielle à l'ischémie. En raison de leur composition cellulaire, de leur vascularisation et de leur métabolisme différents, la substance blanche et la substance grise ne sont pas également vulnérables à l'ischémie. Des études chez l'animal et chez l'homme, basées sur l'histopathologie ou l'imagerie ont montré que la substance blanche était plus résistante que la substance grise.¹⁰⁻¹³

Figure 2 : Représentation schématique des différents compartiments tissulaires en fonction du temps à la phase aiguë d'un AIC



Chapitre 2 : Imagerie par résonance magnétique du modèle core/pénombre ischémique

1. Imagerie de diffusion

1.1 Bases de l'imagerie de diffusion

Les bases de l'imagerie de diffusion sont rappelées dans l'article de revue présent en **annexe 2** et ne seront pas détaillées dans ce manuscrit :

Imagerie par résonance magnétique de diffusion de l'encéphale de l'adulte : technique, résultats normaux et pathologiques. EMC Radiologie et imagerie médicale. 2015
Tisserand M, Malherbe C, Mellerio C, Edjlali M, Naggara O, Méder JF, Oppenheim C.

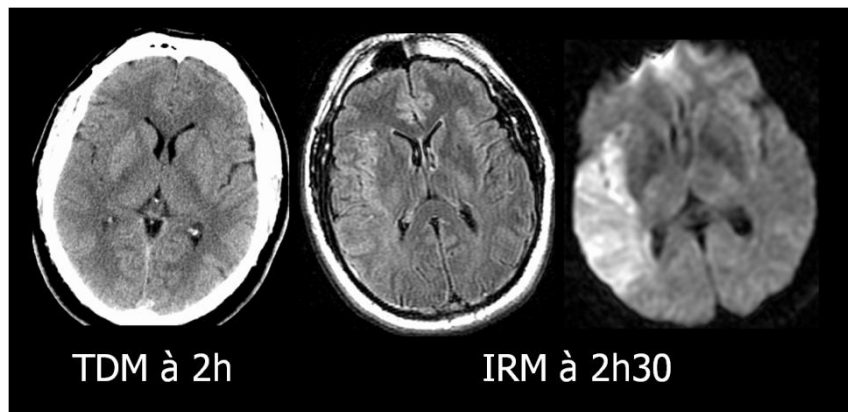
1.2 Imagerie de diffusion dans l'AIC

Les lésions ischémiques aiguës apparaissent en hypersignal sur les images pondérées en diffusion avec une baisse d'ADC. La chute brutale du débit sanguin cérébral provoquerait un dysfonctionnement de la pompe Na/K, adénosine triphosphate (ATP) dépendante, qui entraînerait un transfert d'eau du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire (œdème cytotoxique). Cette redistribution de l'eau entraînerait l'hypersignal sur les images de diffusion observées dans les accidents ischémiques aigus d'origine artérielle. Ces anomalies sont présentes avant la fin de la première heure chez l'homme alors qu'il n'existe pas encore d'anomalie sur le scanner ou les séquences pondérées en T2 ou FLAIR. L'imagerie de diffusion est actuellement la technique la plus sensible pour confirmer le diagnostic d'AIC.¹⁴

Figure 3 : Accident ischémique artériel aigu

Tomodensitométrie (TDM) effectuée 2 heures après la survenue d'un déficit de l'hémicorps droit. Discret effacement du ruban cortical dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne droit. En fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), hypersignal dans ce même territoire. L'hypersignal est plus franc et plus étendu en diffusion.

Source : Imagerie par résonance magnétique de diffusion de l'encéphale de l'adulte : technique, résultats normaux et pathologiques. EMC Radiologie et imagerie médicale. 2015 Tisserand M et al

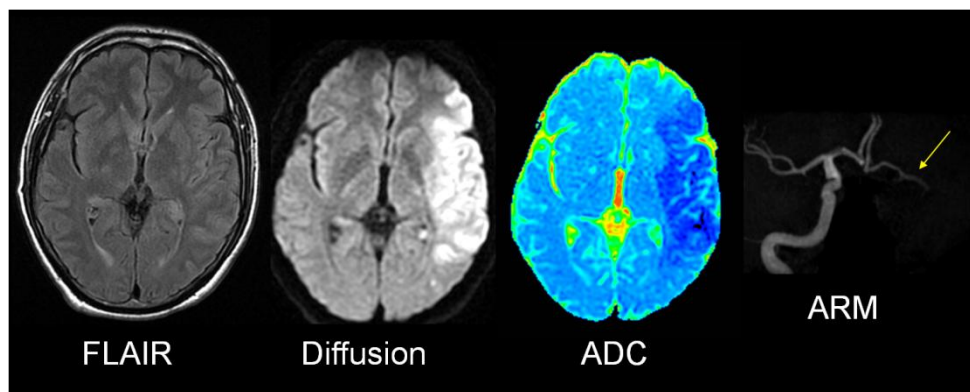


Chez les patients adressés pour une suspicion d'accident ischémique, la plupart des études rapportent une excellente sensibilité et spécificité (> 90 %) de l'association *hypersignal* en imagerie de diffusion et *baisse d'ADC* pour le diagnostic d'accident ischémique aigu d'origine artérielle.¹⁴

Figure 4 : Accident ischémique artériel aigu. Déficit brutal de l'hémicorps droit

IRM effectuée 3 heures après la survenue du déficit. En séquence *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR), discret hypersignal dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne droite, beaucoup plus franc sur la séquence pondérée en diffusion, avec baisse du coefficient de diffusion apparent (ADC) (en bleu) dans la région correspondante. L'ARM (angiographie par résonance magnétique) montre une occlusion distale de l'artère cérébrale moyenne gauche (flèche) et une occlusion de l'artère carotide interne gauche.

Source : Imagerie par résonance magnétique de diffusion de l'encéphale de l'adulte : technique, résultats normaux et pathologiques. EMC Radiologie et imagerie médicale. 2015 Tisserand M et al

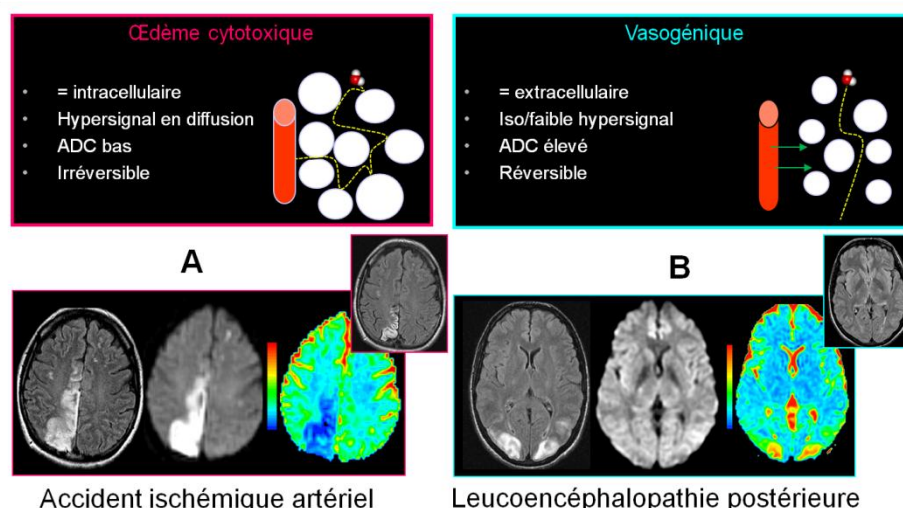


La reproductibilité interobservateur et intraobservateur est par ailleurs excellente pour le diagnostic d'AIC en diffusion.¹⁵ En cas de déficit neurologique brutal, l'imagerie de diffusion permet de différencier les accidents ischémiques artériels d'autres pathologies simulant un accident ischémique.

Figure 5 : Œdème cytotoxique et vasogénique en diffusion

L'imagerie de diffusion permet de distinguer deux types d'œdèmes : l'œdème cytotoxique ou l'œdème intracellulaire qui traduit un gonflement des cellules suite à un transfert d'eau du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire. La réduction de la mobilité des molécules d'eau et la baisse de l'ADC seraient dues à la restriction de l'espace extracellulaire, frein aux mouvements libres des molécules d'eau du secteur extracellulaire. Cet œdème est fréquemment irréversible comme l'illustre l'exemple A : accident ischémique artériel avec séquelle parenchymateuse (image en cartouche) ; l'œdème vasogénique ou extracellulaire est en iso- ou faible hypersignal en séquence pondérée en diffusion. L'ADC est élevé, traduisant une augmentation de la mobilité des molécules d'eau dans le secteur extracellulaire. Cet œdème est habituellement réversible en cas de traitement approprié. L'exemple B illustre un œdème vasogénique bilatéral observé dans le cadre d'une éclampsie. Cet œdème est réversible avec restitutio ad integrum sur l'imagerie de contrôle (cartouche).

Source : Imagerie par résonance magnétique de diffusion de l'encéphale de l'adulte : technique, résultats normaux et pathologiques. EMC Radiologie et imagerie médicale. 2015 Tisserand M et al



Toutefois, des images de diffusion faussement négatives peuvent exister, en particulier si l'imagerie est effectuée précocement (< 24 heures) ou pour de petites lacunes ischémiques localisées dans le tronc cérébral.¹⁶ Bien que très spécifique d'ischémie artérielle, l'association hypersignal en diffusion et baisse d'ADC peut également s'observer dans d'autres pathologies (ischémie veineuse, tumeur, abcès, hématome). Il convient donc, avant de conclure à une ischémie d'origine artérielle, de confronter les données de l'imagerie de diffusion aux informations apportées par les autres séquences.

En cas d'AIC, les informations sur le nombre, la taille et la topographie des lésions permettent, dans certains cas, d'orienter rapidement le bilan étiologique: embolie d'origine

cardiaque, par exemple, en cas de lésions multiples localisées dans des territoires artériels distincts, lésions jonctionnelles en cas de sténose serrée des artères intracrâniennes ou extracrâniennes. Les séquences de diffusion permettent de distinguer les volumineuses lésions cortico-sous-corticales, volontiers d'origine thromboemboliques, des petites lésions profondes dues à une atteinte des petits vaisseaux. En confirmant l'origine ischémique du déficit et l'étendue des lésions, l'imagerie de diffusion contribue à la décision thérapeutique.¹⁷

1.3 Régression des anomalies en diffusion et problématiques d'étude

Les lésions en imagerie de diffusion sont classiquement considérées comme un marqueur d'ischémie irréversible. L'approche utilisant l'IRM pour sélectionner les candidats à une revascularisation en urgence, tel que le modèle du mismatch perfusion (PWI)-diffusion repose sur cette hypothèse.¹⁸ De même les seuils de volume de lésion initiale en diffusion utilisés pour définir des groupes de patients chez qui les traitements de revascularisation seraient futiles voire délétères reposent sur cette hypothèse.¹⁹⁻²¹

Pourtant, de nombreux travaux montrent qu'après occlusion artérielle, la correspondance entre anomalie de signal en diffusion et ischémie irréversible est une simplification. La **réversibilité des anomalies en diffusion** est un phénomène dont la réalité n'est pas contestable au vu de la littérature.²²⁻²⁸ Une réversibilité permanente a été démontrée chez l'animal après occlusion temporaire de l'artère cérébrale moyenne.^{29,30} Dans l'ischémie humaine, ce phénomène a initialement été rapporté après recanalisation par voie intra-artérielle.²⁶ Des études PET/IRM chez l'homme ont confirmé que la lésion en diffusion contenait de la pénombre et pas uniquement du tissu irréversiblement lésé.^{31,32} Une revue systématique a rapporté un taux substantiel de réversibilité permanente (24%), confirmant à nouveau que l'hypersignal en diffusion n'était probablement pas uniquement un marqueur d'infarctus.³³ Cette revue souligne toutefois le manque d'études focalisées sur ce phénomène et un faible niveau de preuve. Les études récentes sont discordantes sur la prévalence et le volume de ce phénomène.^{23,28,34,35} Point important, certains auteurs rapportent une réversibilité transitoire avec évolution finale vers un hypersignal T2.²⁷ De plus les implications cliniques de ce phénomène sont mal connues. Dans l'étude multicentrique DEFUSE (diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke

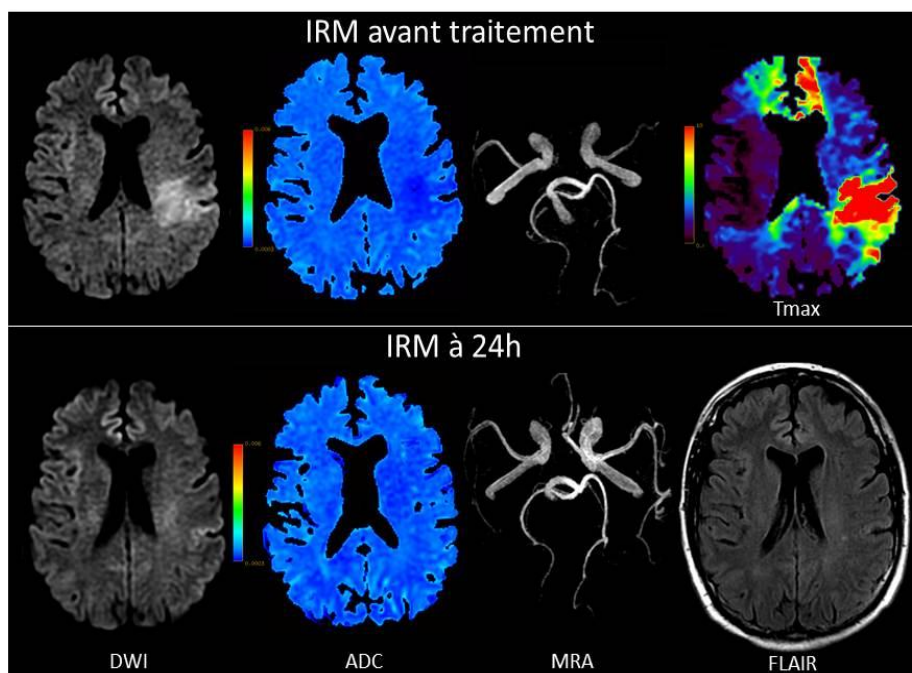
evolution) portant sur des patients traités par rtPA (recombinant tissue Plasminogen Activator) par voie intra-veineuse 3 à 6 heures après le début des symptômes, les lésions réversibles en diffusion étaient associées à une recanalisation précoce et une évolution clinique favorable.²⁸ Cependant, dans une analyse poolée de DEFUSE et EPITHET (echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial), le taux d'anomalies réversibles en diffusion était faible après correction pour l'atrophie, avec, selon les auteurs, peu ou pas de conséquence clinique et peu d'incidence sur le calcul du *mismatch*.³⁴

Dans le cadre d'un travail de master 2 (Master Bme-Paris, www.bme-paris.org/), nous (MA Labeyrie, encadrant C Oppenheim, 2011) avons étudié la réversibilité des lésions en diffusion sur notre cohorte de 176 patients traités par thrombolyse dans les 4,5 heures suivant un accident ischémique.³⁶ Après recalage des images de diffusion, obtenues avant et 24h après traitement, une analyse qualitative a mis en évidence des hypersignaux en diffusion réversibles chez 50% patients. Pour 30 (17%) patients, **le volume des hypersignaux réversibles en diffusion était important** (>10 mL et >10% des hypersignaux diffusion sur l'IRM initiale). Nous avons par ailleurs montré qu'il existait une association entre **amélioration clinique précoce** définie par un gain d'au moins 8 points au score neurologique (NIHSS) en 24 heures³⁷ et la présence de lésions réversibles en diffusion (OR=5.6, IC 95% [2.4-12.8]), après ajustement pour l'âge, le volume initial en diffusion, la survenue d'une recanalisation et le délai avant traitement. Une relation 'dose-effet' existait entre l'amélioration clinique et l'étendue du phénomène de réversibilité des images en diffusion.

Figure 6 : Réversibilité des lésions en diffusion.

Lésions initiales en diffusion avec une réversibilité sub-totale chez un patient de 59 ans avec un score NIHSS initial 10 traité par fibrinolyse intra-veineuse 105 min après le début des symptômes. Les images diffusion, ADC et FLAIR montrent une réversibilité subtotale de la lésion frontale gauche, visible initialement avant traitement. L'ARM montre une recanalisation complète des artères cérébrales antérieure et moyenne gauche après traitement.

Source : Labeyrie et al³⁶



Ces résultats montraient que la réversibilité des anomalies de diffusion était un phénomène fréquent après thrombolyse, indépendamment associé à l'amélioration clinique après traitement, confirmant qu'il existait bien de la pénombre au sein de l'hypersignal en diffusion. De plus, nos résultats étaient concordants avec les prévalences rapportées dans la littérature,^{22,24-28,34,38,39} avec des extrêmes de 7%³⁴ à 85%.²⁶ L'originalité de notre approche tient aux données d'imagerie disponibles (IRM avant et 24h après traitement), ce délai court permettant de s'affranchir à la fois de l'œdème - qui survient après 48h-72h majorant de façon artificielle le volume de l'infarctus - et de la rétraction passive tardive - qui minore le volume de l'infarctus final - mais également à l'utilisation de méthodes de traitement d'image avec recalage et segmentation semi-automatique des cartes paramétriques de perfusion et de diffusion.

Le phénomène de réversibilité est plus fréquent chez les patients traités dans les 3 premières heures³⁶ et nous pouvons donc également formuler l'hypothèse que le **volume en diffusion avant traitement** chez des patients recanalisés précocement n'aurait pas le même impact pronostique que dans une fenêtre plus tardive où la réversibilité est plus rare. En effet, l'étendue des anomalies en diffusion dans les six premières heures est associée à un mauvais pronostic fonctionnel (évalué par le score mRS, **Annexe 3**).⁴⁰⁻⁴² Le terme de « profil malin » a été utilisé pour désigner les lésions volumineuses en diffusion avant traitement associées à la transformation hémorragique et au mauvais pronostic clinique.^{19,20} Des valeurs de 70 mL²¹ et 100 mL²⁰ ont été proposées comme seuils permettant de distinguer bons et mauvais répondeurs après traitement. Cependant la plupart de ces études ont utilisé une fenêtre de traitement tardive et ces seuils ne s'appliquent peut-être pas aux fenêtres plus précoces en raison du phénomène de réversibilité des lésions en diffusion.

Concordant avec hypothèse, on note des résultats très différents entre deux études dont la principale différence est le délai de traitement : le traitement endovasculaire était futile dans une fenêtre « tardive » pour tous les patients présentant des lésions en diffusion >70mL²¹ alors que des lésions larges bénéficiaient de la recanalisation quand ce même traitement était instauré plus précocement.⁴³ Ces résultats ne sont pas surprenants : plus le délai est tardif, plus les anomalies en diffusion se rapprochent du volume de l'infarctus final. Nous avons donc testé **l'hypothèse que la recanalisation était bénéfique pour les volumineuses lésions diffusion à la phase précoce** de la thrombolyse par voie veineuse avec comme **hypothèse secondaire que ce bénéfice s'expliquerait par la réversibilité des lésions en diffusion**. Les résultats de ce travail seront présentés dans l'article 3.

Il persiste néanmoins un certain nombre de **questions non résolues**, concernant la réversibilité des lésions diffusion, qui structurent la 1^{ère} partie de ce travail de thèse :

1/ Quelle est l'évolution temporelle des lésions ischémiques « réversibles » ? Leur évolution secondaire vers l'infarctus, suggérée par certains, est-elle réelle et fréquente et quels en sont les corrélats cliniques ? (article 1)

2/ Peut-on prédire la réversibilité des anomalies à partir des données quantitatives de l'IRM avant décision thérapeutique ? Une des premières questions d'intérêt nous a paru être la suivante : la vulnérabilité différentielle substance blanche / substance grise à l'ischémie se traduit-elle par une réversibilité différente dans ces deux compartiments ? (article 2)

3/ La réversibilité des lésions en diffusion, plus fréquente à la phase précoce des AIC peut-elle remettre en cause les seuils précédemment décrits dans la littérature pour estimer qu'un traitement de recanalisation pourrait être futile ? (article 3)

2. Imagerie de perfusion

2.1 Bases de l'imagerie de perfusion (PWI)

L'IRM de perfusion Dynamic Susceptibility Contrast ou T2* permet une étude de la microvascularisation cérébrale à l'aide d'un traceur exogène qui induit des modifications locales du signal lors du passage dans les capillaires par effet de susceptibilité magnétique.

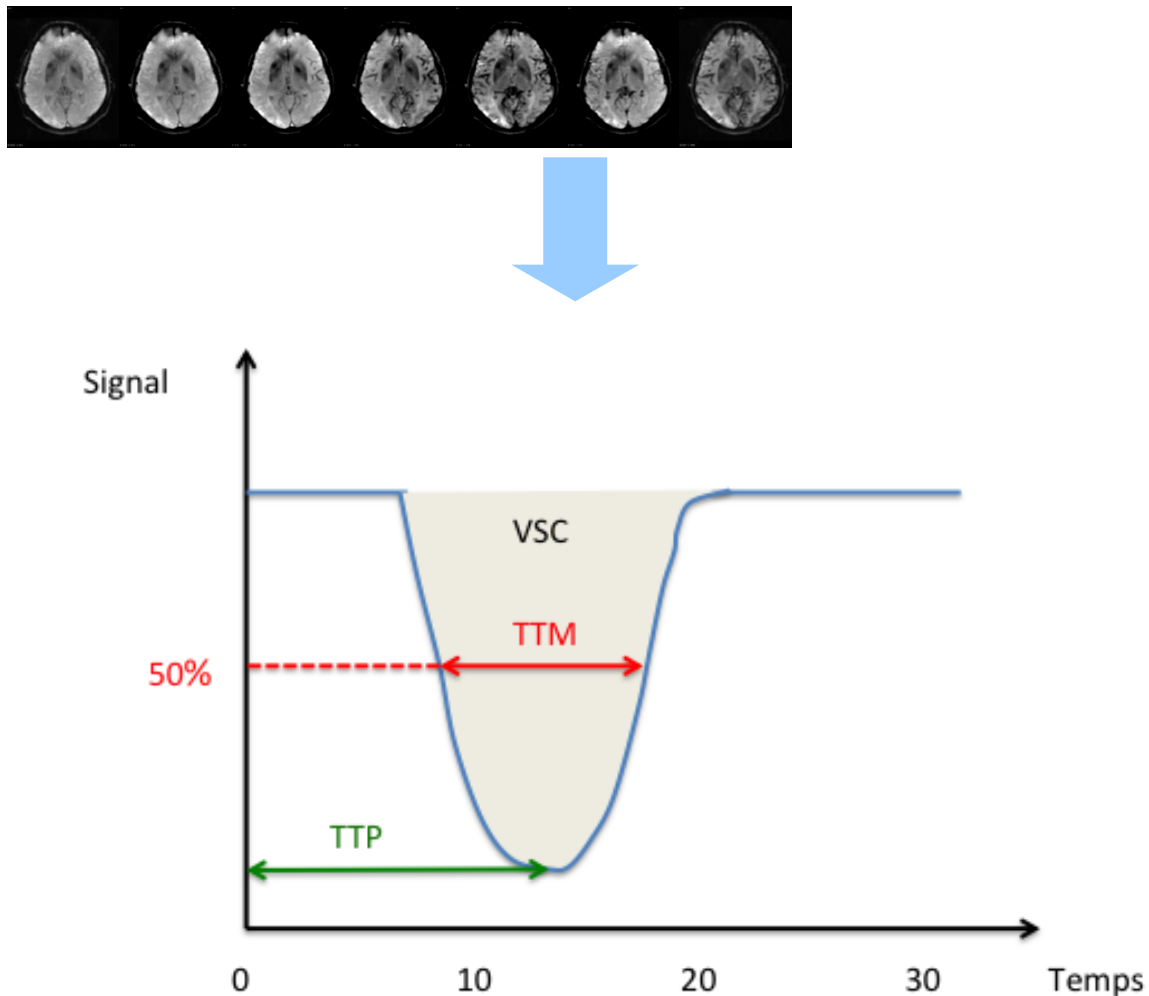
Un agent de contraste paramagnétique non diffusible (chélates de Gadolinium) est injecté par voie intraveineuse. La présence de ces agents non diffusibles entraînent une augmentation de la différence de magnétisation entre le milieu intra et extra vasculaire. L'inhomogénéité de champ magnétique à l'interface entre ces deux milieux aboutit à une chute du signal IRM par variation du temps de relaxation T2* : c'est l'effet de susceptibilité magnétique. Aux doses usuelles, l'intensité de la chute du signal est liée à la concentration de l'agent paramagnétique au sein du voxel.

2.2 Acquisition de la séquence de perfusion

Afin d'obtenir une imagerie de perfusion, la chute du signal est étudiée dans le temps grâce à une séquence echoplanar pondérée T2* capable d'acquérir l'ensemble du volume avec une résolution temporelle de 1 à 2 secondes. La séquence de perfusion dure environ 50 secondes (nombre de phases x temps de répétition permettant l'acquisition d'un volume encéphalique). L'agent de contraste paramagnétique traverse la microvascularisation cérébrale ce qui se traduit par une chute du signal en périphérie des microvaisseaux puis une remontée du signal: c'est la courbe de premier passage, qui représente l'évolution du signal en fonction du temps.

Figure 7 : Perfusion par étude du 1^{er} passage d'un bolus de chélates de gadolinium

La région d'intérêt est régulièrement acquise permettant l'étude du signal au cours du temps, représentée par la courbe de 1^{er} passage. Celle-ci peut être divisée en deux phases : la première phase correspondant au plateau initial représente la ligne de base (signal à l'état basal), la deuxième phase correspond au 1^{er} passage du bolus au sein du parenchyme cérébral (décroissance puis recroissance du signal). VSC= Volume sanguin cérébral ; TTP= Temps jusqu'à la valeur crête (Time to Peak) ; TTM= Temps de transit moyen.



2.3 Les paramètres de perfusion

A partir de la courbe de premier passage, plusieurs paramètres sont déterminés :

TTP (Time To Peak) : Temps jusqu'à la valeur crête ou temps correspondant au maximum de la variation de contraste.

TTM (temps de transit moyen) : Temps moyen de passage du bolus du produit de contraste représenté par le temps à mi-hauteur de la courbe de décroissance du signal.

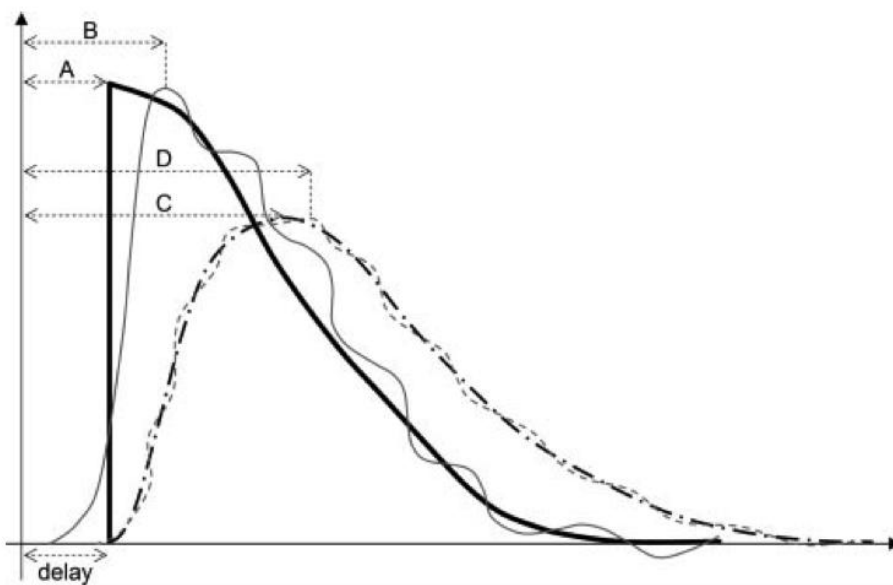
VSC (volume sanguin cérébral): Volume sanguin cérébral déterminé par l'aire sous la courbe de décroissance du signal

DSC (débit sanguin cérébral) : Débit sanguin cérébral correspondant au rapport VSC/TTM.

Time to maximum (Tmax) : Le Tmax est le temps d'arrivée du produit de contraste après déconvolution par la fonction d'entrée artérielle (AIF).⁴⁴

Figure 8 : Courbe de la concentration de produit de contraste dans un voxel en fonction du temps. Le délai A représente le Time-to-maximum (Tmax) idéal.

*Source : Calamante*⁴⁴



2.4 Quel paramètre et quel seuil dans l'AIC ?

Le Tmax est actuellement le paramètre de perfusion le plus utilisé pour délimiter la pénombre. Par rapport au TTP, il est corrigé pour les variations interindividuelles du temps d'arrivée du produit de contraste par déconvolution de la courbe tissulaire de concentration en fonction du temps par la fonction d'entrée artérielle. Il a pour avantages de 1/ permettre ainsi les comparaisons interindividuelles des valeurs de perfusion cérébrale⁴⁴ ; 2/ d'être homogène entre substance blanche et substance grise, contrairement au DSC ; 3/ d'être calculable même sur des acquisitions courtes, contrairement au DSC. Ses inconvénients sont

inhérents à sa méthode d'obtention : nécessité de choisir une fonction d'entrée artérielle et une méthode de déconvolution.⁴⁵ Nous avons choisi dans nos études d'utiliser le Tmax calculé par BrainStat AIF READY View, permettant d'obtenir un paramètre en continu avec correction du décalage temporel d'acquisition entre les coupes.

Le choix du seuil des paramètres de perfusion pour définir la pénombre est un problème complexe largement déjà étudié dans la littérature.⁴⁶⁻⁵⁰

Le seuil entre oligémie et pénombre a été déterminé en étudiant une population de patients non reperfusés : dans cette population les voxels non infarcis sont des voxels oligémiques alors que les voxels infarcis sont pénombraux. Olivot et al⁵¹ ont opté pour une méthodologie plus complexe pour définir le seuil optimal de Tmax. Ce seuil devait répondre aux 4 critères suivants :

1. Les patients présentant une évolution clinique favorable sauvent plus de pénombre que les autres.
2. Les patients avec « mismatch profile » sauvent plus de pénombre que les autres.
3. Les patients avec reperfusion précoce sauvent plus de pénombre que les autres.
4. Il doit exister une corrélation négative entre croissance de l'infarctus et pénombre sauvée.

Ainsi déterminé, le seuil de Tmax > 4 secondes prédit le mieux la taille de l'infarctus final chez les patients non reperfusés. Chez les patients reperfusés, c'est le seuil de Tmax > 6 secondes qui prédit le mieux le volume de l'infarctus final.

Plusieurs études indiquent que le seuil de Tmax > 6 secondes donne une estimation fiable des limites entre oligémie et pénombre.⁵²⁻⁵⁵ Bien que ce seuil de Tmax > 6 secondes soit validé en tomographie par émission de positon,⁵⁶ la comparaison de ces études est difficile du fait de méthodologies différentes : patients thrombolysés ou non, information sur la recanalisation ou la reperfusion, l'évaluation de l'infarctus à des moments variables, analyse voxel-à-voxel ou non, recalage des images ou non...

3. Imagerie du mismatch perfusion/diffusion

3.1 Estimation de la pénombre

Les anomalies de signal en diffusion représenteraient le cœur de l'ischémie et les anomalies sur la séquence de perfusion représentent le tissu cérébral hypoperfusé. Ainsi le territoire sévèrement hypoperfusé sans hypersignal diffusion (mismatch PWI/DWI) correspondrait à la pénombre ischémique.

Ceci permettrait d'évaluer le tissu péno-mbral, c'est-à-dire le tissu qui peut être sauvé en cas de recanalisation/reperfusion et permettrait d'évaluer les patients chez qui ce tissu est volumineux, notamment en cas d'heure de début des symptômes inconnue.

Il s'agit cependant d'une approximation en raison des limites suivantes :

1/ les anomalies de diffusion peuvent régresser après thrombolyse.²⁸ Ainsi une partie de la pénombre est présente et « cachée » dans la zone initiale en hypersignal diffusion.⁵⁷ A l'heure actuelle il n'existe pas de moyen fiable (valeurs d'ADC ou de perfusion) pour distinguer lésion réversible et irréversible.

2/ Le modèle suggère que l'infarctus cérébral s'étend de façon centrifuge aux dépens de la pénombre. L'évolution de proche en proche de l'infarctus cérébral est soutenue par la théorie de la propagation « péri-infarctus » de dépolarisations membranaires par cascade biochimique.⁴ Mais cette représentation de la pénombre ne tient pas compte des vulnérabilités différentes de la substance blanche et de la substance grise à l'ischémie.¹⁰⁻¹³ Ainsi l'infarctissement cérébral au sein d'un territoire vasculaire dépend à la fois de la vulnérabilité des tissus et de leur position par rapport au cœur de l'infarctus. Dans une cohorte de 76 patients avec un infarctus à la phase aiguë 100% des patients présentaient le schéma classique de la pénombre dans les 6 premières heures et ce taux chutait à 24% si l'imagerie était réalisée entre 24 et 48 heures.⁵⁸ L'aspect de la pénombre était alors fragmenté.

3/en l'absence de reperfusion une partie de la croissance de l'infarctus peut se faire en dehors de la pénombre. En 2011, Alawneh⁵⁹ trouvait que cette croissance de l'infarctus existait chez la plupart des patients et était importante (> 20 ml) chez environ 10% des

patients, thrombolysés pour la plupart, quels que soient la modalité d'imagerie ou le seuil d'hypoperfusion choisi.

4/ La perfusion ne représente qu'une photographie à un instant précis. Il est difficile de prédire l'évolution hémodynamique (lyse ou fragmentation du caillot, efficacité ou défaillance de la circulation collatérale, hypotension artérielle...).

3.2 Définitions

Dans l'étude DEFUSE,¹⁹ le mismatch est défini comme :

- Volume hypoperfusion ($T_{max} > 2 \text{ sec}$) / Volume de diffusion $> 1,2$
- Volume de mismatch $> 10 \text{ mL}$

Dans DEFUSE 2⁶⁰ les auteurs ont modifié les critères de « target mismatch », basé sur une délimitation de l'hypoperfusion par un $T_{max} > 6 \text{ sec}$ ^{44,61} et les critères suivants :^{47,62}

- Ratio (Volume PWI ($T_{max} > 6 \text{ sec}$) / Volume DWI) $> 1,8$
- Volume de mismatch PWI/DWI $> 15 \text{ mL}$
- Volume de DWI $< 70 \text{ mL}$
- Volume d'hypoperfusion sévère ($T_{max} > 10 \text{ s}$) $< 100 \text{ mL}$

3.3 Automatisation du calcul de la pénombre

L'ajustement des seuils utilisés en diffusion / perfusion et le développement de logiciels permettant une estimation automatique, quantitative et quasi instantanée du mismatch PWI/DWI, ont été les deux progrès évalués dans des essais cliniques. A titre d'exemple, le logiciel RAPID utilise les méthodes suivantes :⁶³

DWI :

- 1/segmentation selon un seuil absolu $ADC < 615 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$
- 2/segmentation selon des seuils relatifs déterminés en fonction de l'intensité des images du cerveau normal sur la séquence $b=1000$ et la cartographie exponentielle d'atténuation
- 3/obtention de la région finale par union des deux segmentations précédentes

PWI :

- 1/correction des mouvements
- 2/choix automatique de l'AIF

- 3/obtention des paramètres de perfusion par déconvolution
- 4/segmentation selon un seuil Tmax>6 sec

Ceci devrait permettre, dans un avenir proche, d'intégrer ces outils dans la prise en charge des patients victimes d'AIC.

3.4 La pénombre : outil pour la sélection et le traitement des patients

L'efficacité de la thrombolyse chez des patients sélectionnés sur la présence d'un mismatch PWI/DWI a été évaluée par plusieurs essais cliniques. Ces études sont présentées succinctement ici.

Table 1 : Essais de thrombolyse avec imagerie de la pénombre

Source : *Donnan et al*¹

	Therapy	Time window (h)	Study design	Number of patients	Outcome measure	Main findings
EPITHET ³⁹	Alteplase	3–6	Phase II, randomised controlled trial; patients treated without reference to MRI findings	100	Infarct growth between baseline DWI and day 90 T2 lesion	Various definitions of mismatch predicted DWI expansion; reperfusion limits expansion
DEFUSE ⁶⁰	Alteplase	3–6	Phase II, open-label study; all patients received alteplase regardless of MRI results	74	Reperfusion on PWI; clinical outcomes	Early reperfusion associated with good clinical outcomes
DIAS ⁶¹	Desmoteplase	3–9	Phase II, dose-escalation trial; initial study completed. Only patients with mismatch treated	102	Reperfusion on PWI	Identification of a safe and effective dose that supplements reperfusion and improves outcomes
DEDAS ⁶²	Desmoteplase	3–9	Phase II, dose-escalation trial, similar design to DIAS	37	Reperfusion on PWI	Similar results to DIAS
DIAS-2 ⁶³	Desmoteplase	3–9	Phase III randomised, double-blinded, controlled trial; patients selected with 20% greater penumbra than infarct core by use of MRI and CT techniques	186	Clinical improvement score	Negative study with increased mortality in 125 µg/kg group but because of non-neurological causes

DEDAS=Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke. DEFUSE=Diffusion-weighted imaging Evaluation For Understanding Stroke Evolution. DIAS=Desmoteplase In Acute ischaemic Stroke trial. DWI=diffusion-weighted imaging. EPITHET=Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial. PWI=perfusion-weighted imaging.

L'étude DEFUSE (Diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution¹⁹) a montré que des patients avec mismatch pouvaient bénéficier de la reperfusion induite par un traitement thrombolytique administré 3 à 6 heures après l'installation des symptômes. Après reperfusion, l'évolution favorable (mRS 0-2) survenait chez 56% des patients avec mismatch contre seulement 19% chez les patients sans mismatch. L'étude EPITHET a comparé la thrombolyse entre 3 et 6 heures contre placebo.²⁰ Le mismatch PWI/DWI n'était pas un critère d'inclusion mais était présent chez 86% des

patients étudiés. Cette étude n'a pas réussi à démontrer la supériorité de la thrombolyse sur la réduction de taille de l'infarctus ou l'évolution clinique favorable. La reperfusion était associée à une amélioration clinique. Chez les patients avec mismatch PWI/DWI il existait cependant une augmentation absolue de 15% de bons résultats fonctionnels (mRS 0 ou 1) dans le groupe rt-PA mais cette différence n'était pas significative. Une analyse combinée de DEFUSE et EPITHET avec une définition plus stricte de l'hypoperfusion ($T_{max} > 6s$), a montré que la reperfusion chez les patients avec mismatch était associée à une évolution clinique favorable à 90 jours (Odds ratio de 5.6).⁶³ Inversement la reperfusion chez les patients sans mismatch ou avec une hypoperfusion trop sévère ne permet pas d'améliorer le pronostic à 90 jours. Ces résultats sont concordants avec ceux obtenus par la comparaison entre PET-scan et IRM de perfusion démontrant qu'un seuil de 5,5 secondes était corrélé avec un profil de pénombre ischémique en PET-scan.⁶⁴ La desmoteplase, autre agent thrombolytique, administrée entre 3 et 9 heures après le début des symptômes aux doses de 90 et 125 $\mu g/kg$ améliorait la reperfusion et présentait un potentiel bénéfice clinique selon deux essais de phase II (DIAS⁶⁵ et DEDAS⁶⁶). L'étude de phase III DIAS 2 multicentrique randomisée en double aveugle, comparant placebo et desmoteplase entre 3 et 9 heures aux doses de 90 et 120 $\mu g/kg$ chez des patients sélectionnés sur le mismatch n'avait cependant pas mis en évidence de bénéfice clinique.⁶⁷ Cet échec pourrait être du à l'absence de définition précise du mismatch (pas de paramètre prédéfini pour le calcul des cartes de perfusion, pas de seuil défini pour délimiter l'hypoperfusion, analyse visuelle des cartes de perfusion). L'étude DEFUSE 2 est une étude de cohorte prospective multicentrique qui incluait des patients, ayant des contre indications à la thrombolyse ou n'ayant pas répondu à ce traitement, et traités par voie endovasculaire.⁶⁰ Après reperfusion, les patients ayant le profil « target mismatch » avaient significativement plus de chance d'avoir une réponse clinique favorable (OR= 8.8 [2.7-29]) que le groupe sans « target mismatch » (OR= 0.2 [0-1.6]).

Le mismatch PWI/DWI peut être visible jusqu'à plusieurs heures après le début des symptômes. Sa présence permettrait d'élargir la fenêtre thérapeutique. En effet, ce mismatch PWI/DWI représente le tissu cérébral potentiellement sauvable en cas de recanalisation. Ma et al retrouvent un mismatch chez 59% des patients ayant une IRM entre 12 et 48 heures.⁵⁸ Plus important encore dans cette cohorte, le sauvetage du mismatch est indépendamment associé à un pronostic favorable (mRS 0 ou 1). A l'inverse, si l'ensemble du territoire hypoperfusé est déjà infarcté, c'est à dire qu'il n'y a plus de mismatch

perfusion/diffusion, alors la thrombolyse ne serait pas efficace mais surtout risquerait d'être délétère. Il n'est cependant pas prouvé actuellement qu'il faille exclure ces patients sans mismatch de la thrombolyse dans la fenêtre thérapeutique classique 0-4,5 heures.

3.5 Progression des anomalies en diffusion au-delà du mismatch PWI/DWI

La pénombre ischémique peut évoluer, soit, en l'absence de reperfusion, vers la nécrose irréversible; soit, en cas de reperfusion précoce, vers la survie tissulaire et la récupération des fonctions cellulaires, entraînant une amélioration neurologique. Le compartiment le moins sévèrement hypoperfusé, l'oligémie n'est pas théoriquement pas à risque d'infarctissement si les conditions hémodynamiques restent stables.

Les 24 premières heures après thrombolyse par voie intra-veineuse sont déterminantes et caractérisées par une **hétérogénéité de la réponse clinique** avec pour la plupart des patients une amélioration neurologique, pour d'autres une stabilité et pour ≈10% des patients une **détérioration neurologique précoce** (Early Neurological Deterioration ou END).⁶⁸ L'END est une dégradation du score neurologique avec pour définition la plus couramment utilisée une majoration ≥ 4 points au score NIHSS.⁶⁹ Des causes évidentes peuvent expliquer l'END: la transformation hémorragique symptomatique, l'œdème malin ou les crises d'épilepsie. Mais le plus souvent aucune cause évidente n'est retrouvée. Ainsi dans une série de notre équipe,⁷⁰ aucune cause évidente n'était retrouvée chez plus de deux tiers des patients présentant une END (END inexpliquée).

Selon le modèle core/pénombre, le core et la pénombre sont responsables des symptômes neurologiques alors que l'oligémie est asymptomatique.⁷¹ Ainsi, l'hypothèse suivante a été formulée : les cas d'END inexpliqués seraient causés par **l'infarctissement au-delà de la pénombre**, c'est-à-dire au sein de l'oligémie. Cette hypothèse a été testée dans la 2ème partie de ce travail de thèse (4^{ème} article).

Chapitre 3 : Méthodologie d'imagerie utilisée dans nos travaux

Les travaux constituant cette thèse ont la particularité de reposer sur une méthodologie spécifique qui sera détaillée dans ce chapitre.

1. Acquisition d'image

Devant toute suspicion d'AIC à la phase aiguë, notre équipe a choisi l'IRM en 1^{ère} intention et une standardisation du protocole d'exploration des patients. Sur une IRM 1.5T (GE healthcare Signa HDxt), l'acquisition comporte les séquences suivantes:

- Axiale diffusion (DWI) - (3 directions, $b=1000 \text{ s/mm}^2$)
- ARM 3D TOF des artères intra-crâniennes
- Axiale FLAIR
- Axiale T2*
- Axiale perfusion (PWI) Dynamic Susceptibility Contrast (après un bolus (5–7 mL/s) de 20 mL de gadolinium) -25 phases

Les paramètres d'acquisition des séquences, stables et homogènes dans notre cohorte de patients avec AIC, sont détaillés dans l'**annexe 4**. Ces séquences sont répétées à 24h, hormis la séquence de perfusion.

2. Post-traitement des données IRM

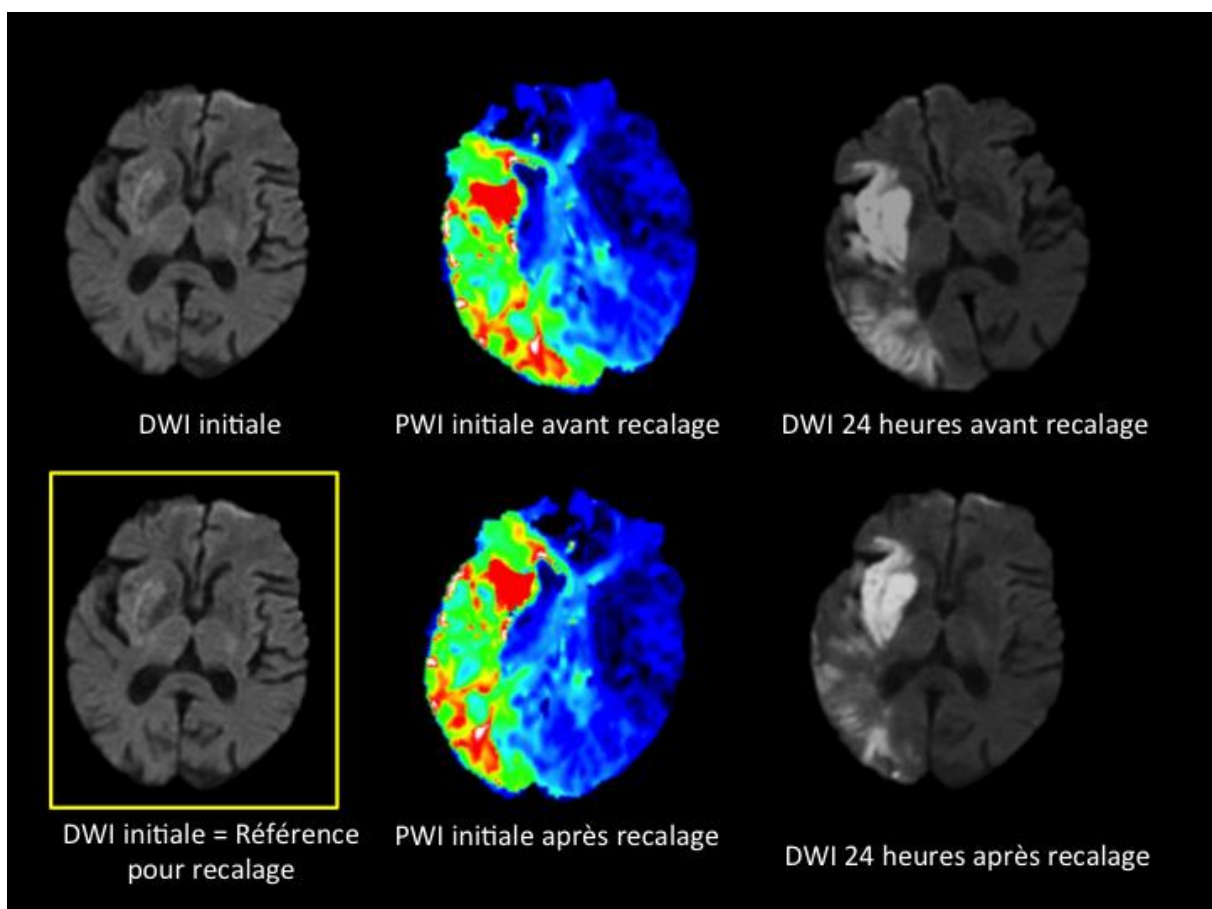
L'objectif du post-traitement que nous avons mis au point est d'obtenir, à partir d'un set d'images IRM réalisées à des temps différents (avant et après traitement), une segmentation 3D des zones anormales en diffusion et en perfusion. Les régions d'intérêt (ROI) ainsi délimitées permettent une analyse voxel à voxel grâce à des intersections et unions entre ces ROI. Pour ce faire, voici les étapes qui ont été réalisées :

Après **anonymisation** des examens, le stockage des données est réalisé en format DICOM sur un **système d'archivage PACS Recherche**. Une **relecture** sur PACS ou console AW (GE healthcare) permet de déterminer les paramètres suivants : territoire, latéralité, présence d'une occlusion initiale, présence de séquelles vasculaires, recanalisation selon l'échelle TICI,⁷² transformation hémorragique selon ECASS.⁷³

Le **post-traitement** des données comprend ensuite les étapes suivantes :

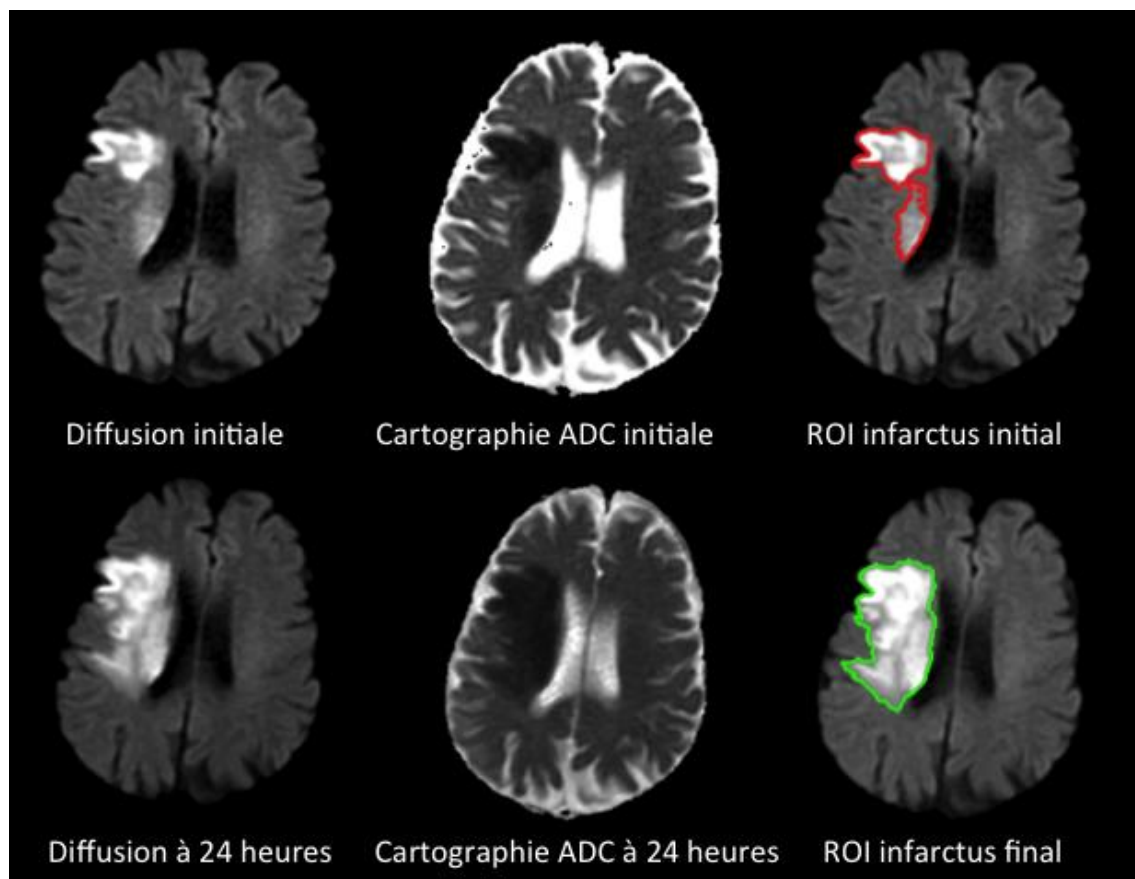
- extraction des cartographies** d'ADC et de Tmax (BrainStat AIF, READY View)
- transformation des images DICOM au **format NIFTI**
- recalage automatique rigide 3D** (FLIRT, FMRIB's Linear Image Registration Tool; FSL, Oxford, England) des imageries initiale et à 24h avec vérification visuelle et correction manuelle si nécessaire

Figure 9 : Recalage 3D rigide automatique des cartographies de Tmax pré-traitement (PWI initiale) et de la séquence de diffusion à 24 heures (DWI 24 heures, b=1000) sur la séquence de diffusion pré-traitement (DWI initiale, b=1000)



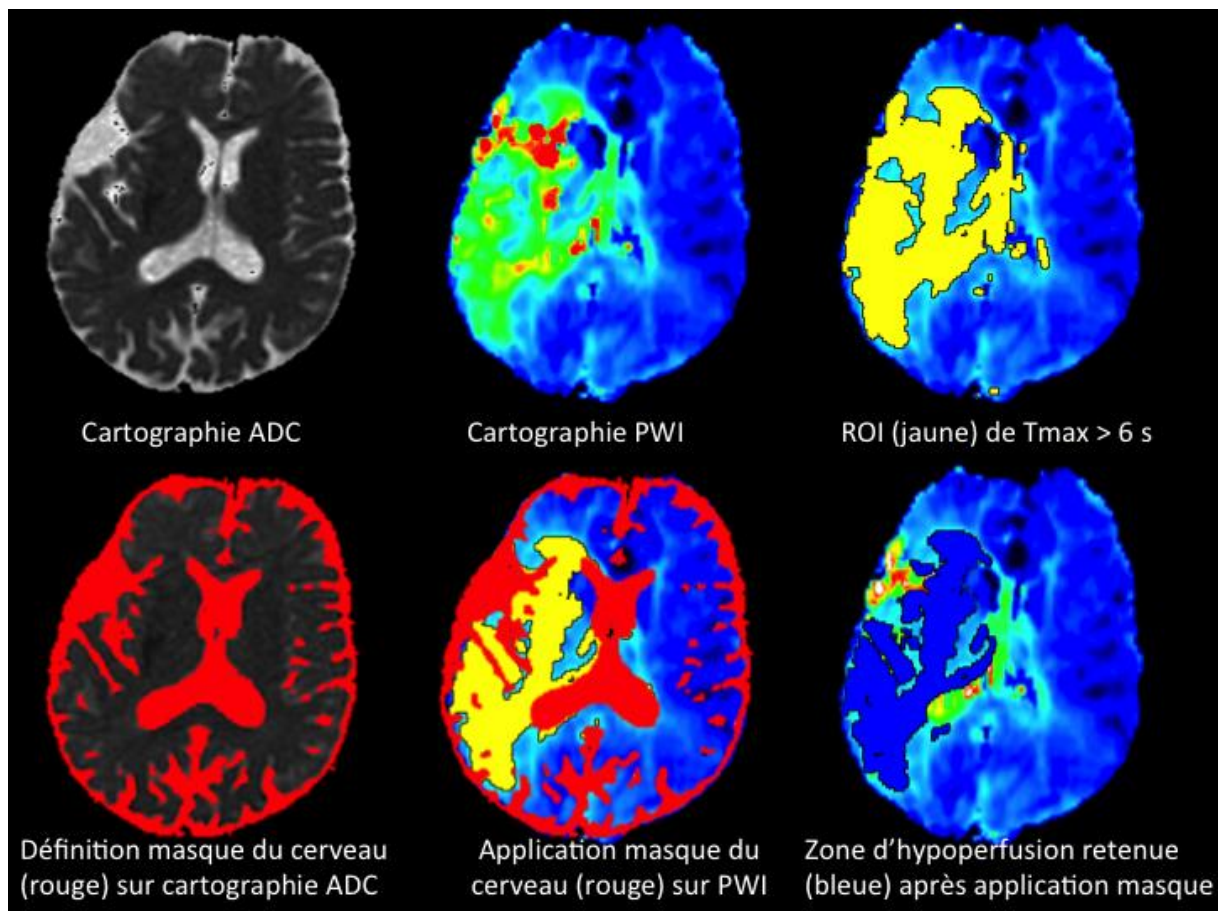
-segmentation des anomalies diffusion (Mango software <http://ric.uthscsa.edu/mango/index.html>) sur l'imagerie $b=1000$ à l'aide d'une combinaison d'outils de seuillage et de dessin. La segmentation est effectuée en regard de la cartographie d'ADC pour éliminer les effets de « T2 shine-through » et inclure les régions avec ADC diminué avec des modifications subtiles sur l'imagerie $b=1000$ (noyaux gris centraux).

Figure 10 : Segmentation de l'infarctus initial et de l'infarctus final à partir de la séquence de diffusion ($b=1000$) et de la cartographie d'ADC. ROI : Region of Interest



-segmentation des anomalies en perfusion (Mango software) à l'aide d'une combinaison d'outils de seuillage et de dessin. Un masque 3D du cerveau, déterminé sur la cartographie d'ADC grâce à un seuil $1.3 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, était projeté sur la cartographie de Tmax afin d'exclure le liquide céphalo-rachidien et les plexus choroïdes. Le seuillage de l'image résiduelle est réalisé selon le ou les seuils choisis ($T_{\text{max}} > 6 \text{ sec}$ ou $> 8 \text{ s}$ ou $> 10 \text{ s}$).

Figure 11 : Application du masque 3D du cerveau. Patient avec AIC sylvien droit porteur d'un kyste arachnoïdien insulaire droit, responsable d'une surestimation de la zone d'hypoperfusion sur la cartographie de Tmax. Le masque du cerveau est créé par seuillage du signal du liquide céphalo-rachidien sur la cartographie d'ADC. Ce masque 3D du cerveau, appliqué sur la cartographie de Tmax, permet de s'affranchir de ces zones de fausse augmentation du Tmax



-**stockage des ROI** et possibilité de créer toutes les ROI (union, intersection, différence...) par un outil ROI (ROI logic calculator, MANGO software)

-**quantification** des volumes des ROI et analyse paramétrique (ADC, Tmax par exemple...) intra ROI

Deuxième partie : Evolution des lésions ischémiques aiguës en IRM de diffusion

Chapitre 1 : Etude de la persistance de la réversibilité

Original Contribution

How Sustained Is 24-Hour Diffusion-Weighted Imaging Lesion Reversal?

Serial Magnetic Resonance Imaging in a Patient Cohort Thrombolized Within 4.5 Hours of Stroke Onset

Sebastien Soize, MD; Marie Tisserand, MD; Sylvain Charron, PhD*; Guillaume Turc, MD*;
Wagih Ben Hassen, MD; Marc-Antoine Labeyrie, MD; Laurence Legrand, MD;
Jean-Louis Mas, MD; Laurent Pierot, PhD; Jean-François Meder, PhD;
Jean-Claude Baron, ScD; Catherine Oppenheim, PhD

Background and Purpose—Here, we assessed how sustained is reversal of the acute diffusion lesion (RAD) observed 24 hours after intravenous thrombolysis, and the relationships between RAD fate and early neurological improvement.

Methods—We analyzed 155 consecutive patients thrombolized intravenously 152 minutes (median) after stroke onset and who underwent 3 MR sessions: 1 before and 2 after treatment (median times from onset, 25.6 and 54.3 hours, respectively). Using voxel-based analysis of diffusion-weighted imaging (DWI)₁, DWI₂, and DWI₃ lesions on coregistered image data sets, we assessed the outcome of RAD voxels (hyperintense on DWI₁ but not on DWI₂) as transient or sustained on DWI₃, and their relationships with early neurological improvement, defined as Δ National Institutes of Health Stroke Scale ≥ 8 or National Institutes of Health Stroke Scale ≤ 1 at 24 hours. T_{\max} and apparent diffusion coefficient values were compared between sustained and transient RAD voxels.

Results—The median (interquartile range) baseline National Institutes of Health Stroke Scale and DWI₁ lesion volume were 11 (7–18) mL and 15.6 (6.0–50.9) mL, respectively. The median (interquartile range) RAD volume on DWI₂ was 2.8 (1.1–6.6) mL, of which 70% was sustained on DWI₃. Sixteen (10.3%) patients had sustained RAD ≥ 10 mL. As compared with transient RAD voxels, sustained RAD voxels had nonsignificantly higher baseline apparent diffusion coefficient values (median [interquartile range], 793 [717–887] versus 777 [705–869] $\times 10^{-6}$ mm²·s⁻¹, respectively; $P=0.08$) and significantly better perfusion (T_{\max} , mean \pm SD, 6.3 \pm 3.2 versus 7.8 \pm 4.0 s; $P<0.001$). At variance with transient RAD, the volume of sustained RAD was associated with early neurological improvement in multivariate analysis (odds ratio, 1.08; 95% confidence interval, [1.01–1.17], per 1-mL increase; $P=0.03$).

Conclusions—After thrombolysis, over two-thirds of the DWI lesion reversal captured on 24-hour follow-up MR is sustained. Sustained DWI lesion reversal volume is a strong imaging correlate of early neurological improvement. (*Stroke*. 2015;46:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008322.)

Key Words: ischemia ■ magnetic resonance imaging ■ outcomes assessment ■ thrombolytic therapy

All current MR-based approaches in candidates for reperfusion therapy depend on diffusion-weighted imaging (DWI) for an accurate assessment of infarct core. DWI is necessary not only to map the perfusion weighted imaging–DWI mismatch but also in relation to lesion volume cut-offs above which thrombolysis may not have clinical benefit or be even harmful. However, the widely prevalent model that at early time points, the DWI lesion exclusively represents the

infarct core has been a matter of controversy. Both early animal research^{1–3} and recent clinical studies^{4–8} have reported that DWI lesions can reverse either spontaneously or after recanalization, suggesting that they contain not only core but also some penumbra tissue. Thus, DWI lesion reversal has been reported in one third of patients after recanalization therapy⁹ and in up to one half after intravenous thrombolysis.⁶ In the latter population, DWI lesion reversal at 24 hours was associated with early

Received November 29, 2014; final revision received December 28, 2014; accepted December 29, 2014.

From the Department of Neuroradiology, Université Reims-Champagne-Ardenne, Reims, France (S.S., L.P.); Departments of Radiology (S.S., M.T., S.C., W.B.H., L.L., J.-F.M., C.O.) and Neurology (G.T., J.-L.M., J.-C.B.), Centre Hospitalier Sainte-Anne, Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, INSERM S894, DHU Neurovasc, Paris, France; and Department of Neuroradiology, Université Paris Diderot, DHU Neurovasc, Paris, France (M.-A.L.).

*Drs Charron and Turc contributed equally.

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.114.008322/-/DC1>.

Correspondence to Catherine Oppenheim, PhD, Service d'Imagerie, Hôpital Sainte-Anne, 1 rue Cabanis, 75014 Paris, France. E-mail c.oppenheim@ch-sainte-anne.fr

© 2015 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008322

neurological improvement (ENI) in a dose-dependent manner,⁶ and with favorable clinical outcome at hospital discharge in another study,⁸ supporting the notion that early reperfusion and its impact on the 24-hour DWI lesion are potential markers of therapeutic efficacy and favorable outcome.

One could however argue that when assessed 24 hours after therapy, DWI lesion reversal may be largely transient and regularly followed by secondary injury. Effectively, both transient and sustained DWI reversal have been reported in experimental and clinical stroke.^{3,9–15} The fact that early reperfusion mediates DWI reversibility in experimental^{3,10–13} and human stroke^{7,8,16–18} could explain why sustained DWI reversal is rather uncommon when treatment is administered in delayed timeframes,^{9,19,20} whereas being common and sizeable when treatment is given at earlier time points.^{6,8,18} However, the full temporal profile of this phenomenon remains largely unknown, especially after intravenous thrombolysis.

Taking together the above data, we make the hypothesis that most of the DWI lesion reversal observed 24 hours after intravenous thrombolysis administered ≤ 4.5 hours from onset will be sustained on follow-up MR. We further predict that sustained, but not transient, DWI lesion reversal is associated with ENI and has less impaired baseline apparent diffusion coefficient (ADC) and perfusion. To test these hypotheses, we assessed voxel-wise the fate of early DWI lesion reversal, namely transient or sustained, in a series of patients with acute stroke imaged before, on the following day, and 2 to 7 days

after intravenous thrombolysis, and their respective relationships with ENI.

Materials and Methods

Patients

This was a retrospective analysis based on a prospectively collected registry of patients treated by intravenous thrombolysis for ischemic stroke from January 2009 to December 2013. The study was approved by the local ethics committee. In our center, MR examinations are scheduled at 3 time points: before treatment as first-line diagnostic tool (MR₁), on the following day (to assess the arterial recanalization status, and search for complications; MR₂) and at 48 to 72 hours (MR₃) for pathogenic work-up (cervical MR angiography), and final infarct assessment (DWI only). Here, we included all patients who fulfilled the following inclusion criteria: (1) final diagnosis of ischemic stroke; (2) treated exclusively with intravenous tissue-type plasminogen activator; (3) who underwent the 3 aforementioned MR exams within 7 days after stroke onset; and (4) without severe DWI artifacts.

We prospectively recorded demographic details, stroke onset-to-MRI and onset-to-treatment times, National Institutes of Health Stroke Scale at admission and 24 hours, blood pressures, serum glucose, stroke arterial distribution, and hemorrhagic transformation on MR₂ according to the European Cooperative Acute Stroke Study classification criteria from the T2* sequence. Pretreatment occlusion was categorized into proximal (carotid, basilar artery, or proximal post-Willisian segment) and distal or no occlusion. Twenty-hour recanalization was defined as thrombolysis in cerebral infarction criteria ≥ 2 on MR₂ angiography. ENI was defined as a gain of National Institutes of Health Stroke Scale ≥ 8 within the first 24 hours, or National Institutes of Health Stroke Scale ≤ 1 at 24 hours.^{21,22} Modified Rankin Scale was assessed at 3 months.

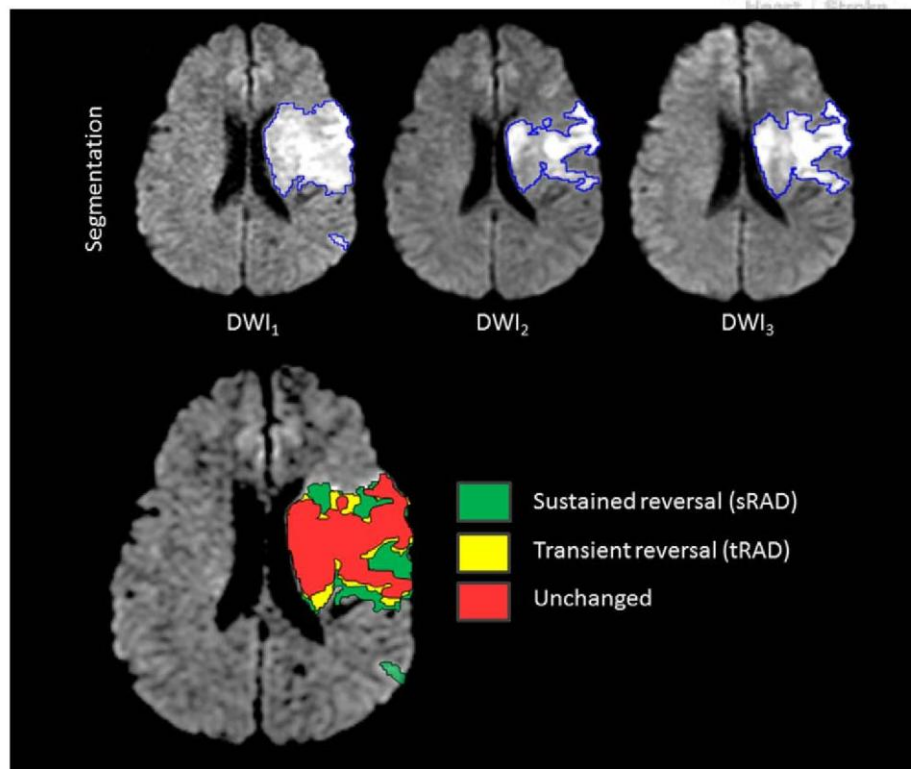


Figure 1. Segmentation of sustained reversible acute diffusion (sRAD) and transient reversible acute diffusion (tRAD) lesions. Signal changes were segmented (blue) on initial (diffusion-weighted imaging [DWI]₁) and follow-up (DWI₂ and DWI₃) coregistered images, acquired 100 minutes, 24 hours, and 40 hours after stroke onset, respectively, in this patient. RAD represents DWI₁ voxels not overlapping with DWI₂ voxels. sRAD (green) are RAD voxels not overlapping with the coregistered lesion on DWI₃, and tRAD voxels (yellow) are those overlapping with the DWI₃ lesion. Unchanged voxels are hyperintense on all 3 DWI lesions (red).

Table 1. Fate of Early DWI Reversal

	n	RAD, mL	sRAD, mL	%sRAD
Whole population	155 (100%)	2.8 (1.1–6.6)	1.4 (0.6–5.8)	70.8% (51.6–88.2)
RAD >10 mL	23 (14.8%)	14.7 (11.1–19.8)	11.7 (8.9–16.4)	82.1% (69.3–92.2)
RAD >5 mL	54 (34.8%)	8.9 (6.5–13.4)	6.8 (5.1–10.9)	84.1% (67.0–91.9)
RAD ≥2.8 mL*	78 (50.3%)	6.5 (4.6–10.8)	5.3 (3.0–8.6)	81.4% (61.3–89.6)

Unless specified, all numbers are median (interquartile range). %sRAD indicates sRAD voxels/pooled RAD voxels×100; DWI, diffusion-weighted imaging; RAD, reversible acute DWI lesion; and sRAD, sustained RAD.

*Median volume in the whole population.

MR Protocol

All MR examinations were performed on a 1.5-T scanner (GE Healthcare). For MR₁ and MR₂, the protocol included fluid-attenuated inversion recovery, DWI, T2*, intracranial MR angiography.²³ First-pass gadolinium T2*-weighted echo-planar perfusion weighted imaging (EPI) was performed before treatment decision whenever feasible with no delay. A T2-weighted baseline image ($b=0$ s/mm²) and the DWI ($b=1000$ s/mm²) were acquired with a single-shot EPI spin-echo sequence with the following parameters: 6675/81 to 104 (repetition time/echo time range, ms), 24×24-cm² field of view, 128×128 matrix, 2 excitations, 24 sections, 6-mm thick, no gap, 53 s. Perfusion weighted imaging data were postprocessed using BrainStat arterial input function (READY View, Advantage Workstation; GE Healthcare) software for an automated generation of time-to-maximum (T_{max}) maps.⁶

Image Analysis

Coregistration and segmentation. MR₂ and MR₃ images were coregistered to MR₁ using an automated 3-dimensional rigid registration

with FSL software-FLIRT (Oxford, England), visually checked then manually corrected whenever necessary. DWI₁, DWI₂, and DWI₃ lesions were manually segmented using MANGO software version 3.0.4. Regions of interest were drawn using a combination of interactive thresholding and drawing tools. The segmented DWI voxels were projected onto apparent ADC maps to exclude areas of T2 shine-through effects and include areas of decreased ADC with subtle DWI signal changes. Hemorrhagic transformations were manually included in the segmentation of DWI₂ and DWI₃ to avoid overestimating any reversal of the DWI lesions.

DWI lesion reversal. Reversible acute DWI (RAD) voxels were defined as those DWI₁ voxels that did not overlap with the coregistered lesion on DWI₂.^{6,24} To assess the fate of RAD voxels, we distinguished sustained RAD (sRAD) defined as RAD voxels that did not overlap with the DWI₁ lesion and transient RAD (tRAD) defined as RAD voxels that overlapped with the DWI₁ lesion. The unchanged area corresponded to voxels that were hyperintense in all 3 DWI scans (Figure 1). To rule out the possibility that the DWI₁ signal had normalized while corresponding T2-changes appeared, we visually checked

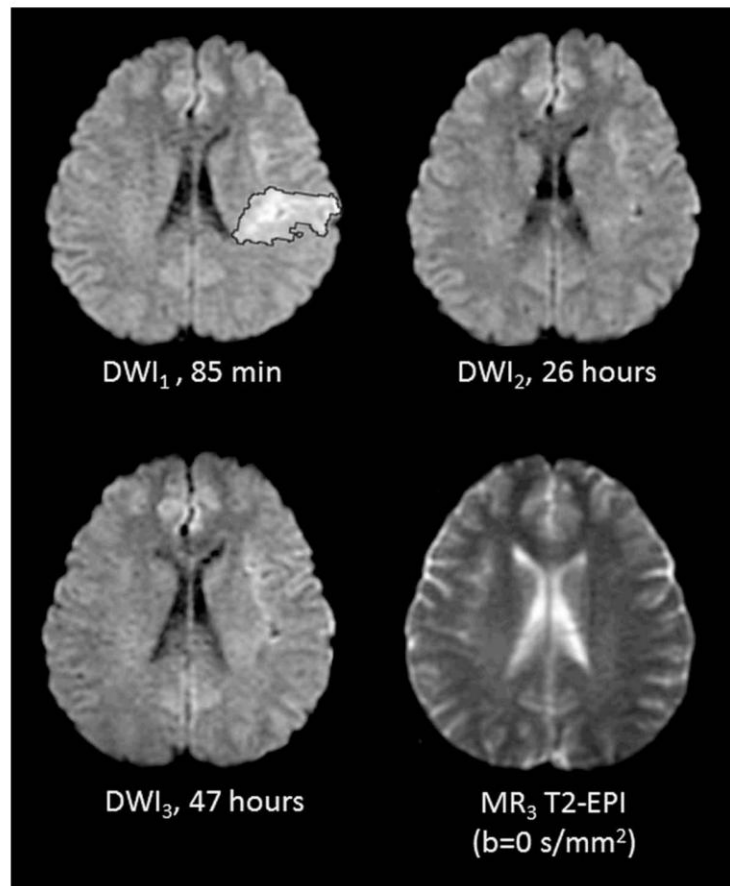


Figure 2. Sustained diffusion-weighted imaging (DWI) reversal. DWI₁ showed a hyperintense lesion in the left middle cerebral artery territory in this patient presenting with right hemiparesis and dysphasia (National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS]=12). After thrombolysis, the whole DWI lesion reversal observed on DWI₂ was sustained on DWI₃, without corresponding signal changes on T2-weighted images. The 24-hour NIHSS was 0.

4 *Stroke* March 2015

that sRADs were not hyperintense on T2-EPI, and that T2-EPI signal changes differed between sRAD and unchanged areas on the last MR.

We then computed the %sRAD (volume of sRAD/RAD \times 100) in the whole population and in subgroups of patients with sizeable RAD using 3 definitions (Table 1). These subgroup analyses were performed to rule out potential measurements errors linked to small RAD volumes.⁶ For the same reasons, baseline ADC and T_{\max} in sRAD, tRAD and unchanged 3-dimensional regions of interests were computed only for the 50% of patients with RAD volume above the median value.

Statistical Analysis

Continuous variables were described as mean \pm SD or median and interquartile range, and compared with Student *t* test or Mann–Whitney *U* test, as appropriate. Categorical variables were compared using χ^2 or Fisher exact test as appropriate. To test our hypothesis that sRAD volume may be a correlate for clinical outcome, we first conducted a univariate analysis comparing clinical and imaging variables between patients with and without ENI. In a multivariate analysis using a backward selection method (entry for $P<0.20$), we then tested the association of sRAD volume and ENI (MedCalc, 13.3.3.0; Mariakerke, Belgium).

Results

Patients

During the study period, 354 patients underwent intravenous thrombolysis for an ischemic stroke in our center, of which 199 (56.2%) were excluded because of bridging therapy ($n=54$), use of computed tomography instead of MR₁ ($n=38$) or MR₂ ($n=28$), lack of MR₃ ($n=52$) or DWI₃ ($n=7$), MR₃ obtained >7 days ($n=12$), severe artifacts on DWI ($n=5$) or death before follow-up MR ($n=3$). Excluded patients did not differ from the included patients in age or onset-to-treatment time but had higher baseline National Institutes of Health Stroke Scale (median [interquartile range], 14 [8–20] versus

11 [7–18]); $P=0.01$). In the 155 included patients, the median (interquartile range) onset-to-treatment time was 152 minutes (120–190), and time from onset-to-MR₁, MR₂, and MR₃ were 2.0 hours (1.5–2.6), 25.6 hours (21.5–29.1), and 54.3 hours (44.2–75.1), respectively. Lesion volumes on DWI₁, DWI₂, and DWI₃ were 15.6 (6.0–50.9) mL, 28.9 (13.5–98.6) mL, and 34.0 mL (13.0–106.0 mL; $P=0.43$ relative to DWI₂), respectively. Baseline perfusion weighted imaging was available in 96 (61.9%) patients.

sRAD Versus tRAD

Across the whole sample, median (interquartile range) RAD volume at MR₂ was 2.8 (1.1–6.6) mL and >5 and 10 mL in 54 (34.8%) and 23 (14.8%) patients, respectively. As shown in Table 1, median sRAD represented 70.8% (51.6%–88.2%) of the pooled RAD voxels, and >80% of the pooled voxels belonging to sizeable RAD, regardless of the definition. Similar results were obtained when analysis was conducted per-patient rather than on pooled RAD voxels (data not shown). Sixteen (10.3%) patients had sRAD \geq 10 mL, and in 20 patients (12.9%) sRAD involved more than half of the baseline DWI₁ lesion. On the last MR, no sRAD areas were hyperintense on T2-EPI, and signal changes on T2-EPI were significantly lower in sRAD than in infarct core ($P<0.0001$; Figure 2).

In the subset of patients with RAD volume above the median value (ie, 2.8 mL), baseline T_{\max} (available in 51 [65.4%] patients) was significantly less impaired in sRAD than in tRAD, and in tRAD than in the unchanged area. sRAD showed a nonsignificant trend ($P=0.08$) for higher baseline ADC than tRAD, and both sRAD and tRAD had higher ADC than the unchanged area (Table I in the online-only Data Supplement). These results were not substantially different

Table 2. Comparison of Patients With and Without ENI

Characteristics	ENI (n=53)	No ENI (n=102)	P Value
Age, y	70 (59–79)	74 (61–81)	0.31
Male, n (%)	31 (58.5%)	54 (52.9%)	0.62
Systolic BP, mm Hg	152 (142–175)	159 (144–172)	0.50
Diastolic BP, mm Hg	84 (74–93)	83 (73–93)	0.83
Serum glucose, mmol/L	6.1 (5.4–7.0)	6.7 (5.7–7.5)	0.02
Onset-to-treatment time, min	140 (120–176)	158 (122–199)	0.04
NIHSS at admission	12 (7–17)	11 (7–18)	0.63
DWI ₁ lesion volume, mL	12.8 (6.2–27.6)	15.9 (6.9–38.8)	0.21
RAD, mL	5.0 (1.8–10.2)	2.0 (0.8–5.5)	0.002
Sustained RAD, mL	3.6 (1.0–7.2)	1.1 (0.4–3.8)	<0.001
Transient RAD, mL	0.7 (0.2–1.7)	0.61 (0.2–1.2)	0.37
% sustained RAD	79.4 (58.8–92.2)	66.0 (46.0–84.8)	<0.001
Proximal occlusion, n (%) [*]	28 (58.3%)	53 (54.6%)	0.94
Posterior circulation, n (%)	8 (15.1%)	10 (9.8%)	0.47
Recanalization, n (%) [†]	38 (80.8%)	41 (42.7%)	<0.001
Hematoma, n (%)	1 (1.9%)	5 (4.9%)	0.66
mRS \leq 1 at 3 mo [‡]	37 (74.0%)	27 (28.1%)	<0.001

Unless specified, numbers are median (interquartile range). BP indicates blood pressure; DWI, diffusion-weighted imaging; ENI, early neurological improvement; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; and RAD, reversible acute DWI lesion.

^{*}Data missing or not assessable in 10 patients. Missing data for [†]12 and [‡]9 patients.

Table 3. Multivariate Analysis for Early Neurological Improvement

Characteristics	OR	95% CI	P Value
Onset-to-treatment time, per 1-min increase	1.01	0.99–1.02	0.13
Recanalization*	3.70	1.58–13.2	0.002
Serum glucose, per 1-mmol/mL	1.26	0.99–1.63	0.07
Sustained RAD volume, per 1-mL increase	1.08	1.01–1.17	0.03

CI indicates confidence interval; OR, odds ratio; and RAD, reversible acute diffusion lesion.

*Missing data for 12 patients.

using alternative definitions of sizeable RAD (eg, >5 or 10 mL; data not shown).

Relationships Between sRAD and Clinical Outcome

Fifty-three (34.2%) patients experienced ENI 24 hours after thrombolysis. Patients with ENI had significantly lower serum glucose level and shorter onset-to-treatment time, higher rate of recanalization, and greater RAD volume than non-ENI patients (Table 2). Furthermore, patients with ENI also had greater %sRAD and larger sRAD volumes but similar tRAD volumes. In multivariate analysis, sRAD volume and recanalization were significantly associated with ENI (Table 3).

Discussion

Addressing the time course of DWI lesion reversal in a sample of thrombolized patients, we showed that the reversibility observed at 24 hours was sustained at the final MR session in over two third of RAD voxels. As predicted, only sustained reversibility was associated with ENI, independently of other relevant variables. Finally, initial hypoperfusion was, as also predicted, worse for tRAD voxels. These findings shed new light on the currently debated issues around transient versus sustained DWI lesions after thrombolysis.

That most of the DWI lesion reversal observed at 24 hours exhibits sustained tissue salvage in the early thrombolysis time window is not unexpected. Indeed, early reperfusion is of utmost importance for sustained tissue salvage, with studies demonstrating permanent normalization of parts or all of the initial DWI lesion after short periods of occlusion.^{7,18,25,26} For instance, in rodents, resolution of DWI lesions is sustained after short, but transient after long-lasting occlusions.^{3,13} The established relationship between early recanalization and sustained lesion reversibility^{3,26,27} partly explains why reversibility is often transient in patients treated in later time windows.^{9,19,20,28} Differences between studies on the outcome of DWI reversibility may also be explained by heterogeneity in imaging protocol.¹⁸ The timing of follow-up MRI is indeed essential when evaluating DWI lesion reversal. In rats with prolonged occlusion, the ADC decreases significantly during occlusion, recovers completely at 60 minutes after reperfusion, but declines secondarily at 12 hours after reperfusion.³ Thus, transient DWI lesion reversal occurs rapidly after reperfusion and would only be captured if follow-up MR is scheduled soon after treatment. Indeed, prominent transient DWI lesion reversal has been observed when the first follow-up MR was scheduled soon (<12 hours) after treatment.^{9,18,20} Conversely, 24-hour follow-up MR likely misses most of

this temporary postreperfusion reversal because images are acquired beyond the time of transient ADC pseudonormalization. This in turn explains why most of the DWI lesion reversal that we observed on 24 hours MR was sustained, in line with a recent study on patients with minor to moderately severe stroke, 20% of whom received intravenous tissue-type plasminogen activator, that found 87% of the DWI lesion reversal on 24-hour MRI to be sustained at 4 to 7 days.¹⁵ On a pathophysiological standpoint, sRAD voxels were initially less severely hypoperfused than their transient counterparts, in line with our initial hypothesis. Our T_{max} data suggest that perfusion could help distinguish true core from the penumbral portion of the acute DWI lesion.

The clinical implications of DWI lesion reversal and of its sustained versus transient compartments remain debated.²⁸ The phenomenon of transient lesion reversal has been speculated to reflect salvage followed by secondary injury.²⁰ However, the expected clinical correlate of improvement followed by deterioration has never been observed in this scenario.^{18,28} Moreover, transient reversibility seems unrelated to ENI in patients treated in the early time window as shown here, congruent with findings in the later time windows.^{9,19} This lack of clinical correlate suggests that the transient pseudonormalization of DWI signal does not indicate full tissue recovery from ischemic injury, in line with animal studies.³ Thus, there may be an apparent DWI reversibility (tRAD), which is transient because the underlying tissue is damaged early after the ischemic insult, and a real reversibility (sRAD), which corresponds to salvaged penumbra, and hence has clinical correlates.

We found sizeable sRAD in 10% of patients, involving >50% of the initial DWI lesion in 12.9%, indicating that although large sustained DWI lesion reversal is not common, it is not negligible either in the early timeframe. These findings mirror the rate and extent of sRAD observed in 60 patients from the 3- to 6-hour window Diffusion Weighted Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution Study-2 (DEFUSE 2),⁹ namely >10 mL in 17% patients. In DEFUSE, spontaneously reperfused DWI lesions before thrombolysis had the highest rate of sustained DWI reversal, and the latter was associated with clinical recovery.⁷ Here, we found that the volume of sustained, but not that of transient, DWI lesion reversal was strongly associated with ENI. This finding reinforces the notion that sustained reversibility after thrombolysis is not an epiphenomenon and that it does have meaningful clinical correlates. That the sRAD volume is a correlate of ENI does not however imply that it alone accounts for the latter. Although ENI largely derives from concomitant reperfusion of adjacent mismatch regions, it may in part result from reperfusion of the

DWI lesion itself in case of large sRAD volumes. Given that poststroke neurological improvement is underpinned by salvaged penumbra,²⁹ even relatively small sRADs in peri-infarct areas might also play a clinical role.

The use of multimodal MR in evaluating efficacy of thrombolytic therapy has been recently emphasized in a study showing that early reperfusion at 2 hours and decrease in DWI lesion volume at 24 hours were independent predictors of favorable outcome.⁸ Another study also found dramatic improvement to be more common in patients with early DWI lesion reduction after intravenous thrombolysis.¹⁸ Note however that both studies were based on DWI lesion volume subtraction, as compared with voxel-wise here. That the 24-hour reversibility was largely sustained using serial coregistered MRIs here strengthens the notion that 24-hour follow-up MR affords a reasonable estimate of sustained DWI lesion reversibility, itself a surrogate for early recanalization and ENI after thrombolysis.⁸

Our study has several limitations. First, that 3 MR examinations were required likely explains why eligible patients had less severe strokes. This may have biased our results toward favorable outcome and caused some overestimation of the RAD phenomenon. However, the volumes of total RAD and sRAD were in the previously reported ranges.^{6,9,19} Second, the timing of MR₃ was variable and delayed changes might have been missed, especially if MR₃ was performed too early. However, post hoc analyses showed that patients whose MR₃ was the earliest (ie, lower onset-to-MR₃ time quartile) exhibited a similar %sRAD than those with latest MR₃ (ie, upper quartile) (75.5% [57.5%–90.5%] versus 69.0% [57.0%–90.0%]; *P*=0.79). Although the timing of MR₃ minimized the confounding effect of vasogenic edema, a rim of edema may nevertheless develop early in large lesions and lead to overestimation of the final lesion. This would in turn have led to an underestimation of sRAD and if anything weakened our main findings. Finally, a normal DWI signal does not exclude the presence of subtle histological changes undetectable on standard MRI sequences.^{3,13,30}

In summary, we showed that most of the diffusion lesion reversibility captured on 24-hour imaging is effectively sustained at later MR scans, and that sustained reversal is an imaging correlate of ENI. This strengthens the notion that 24-hour MR follow-up affords a reasonable estimate of sustained DWI lesion reversibility, itself an imaging correlate of early recanalization after thrombolysis.⁸

Sources of Funding

Dr Tisserand is supported by the Fondation pour la Recherche Médicale.

Disclosures

None.

References

- Hasegawa Y, Fisher M, Latour LL, Dardzinski BJ, Sotak CH. MRI diffusion mapping of reversible and irreversible ischemic injury in focal brain ischemia. *Neurology*. 1994;44:1484–1490.
- Davis D, Ulatowski J, Eleff S, Izuta M, Mori S, Shungu D, et al. Rapid monitoring of changes in water diffusion coefficients during reversible ischemia in cat and rat brain. *Magn Reson Med*. 1994;31:454–460.
- Li F, Liu KF, Silva MD, Omai T, Sotak CH, Fenstermacher JD, et al. Transient and permanent resolution of ischemic lesions on diffusion-weighted imaging after brief periods of focal ischemia in rats: correlation with histopathology. *Stroke*. 2000;31:946–954.
- Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2000;47:462–469.
- Fiehler J, Foth M, Kucinski T, Knab R, von Bezold M, Weiller C, et al. Severe ADC decreases do not predict irreversible tissue damage in humans. *Stroke*. 2002;33:79–86.
- Labeyrie MA, Turc G, Hess A, Hervo P, Mas JL, Meder JF, et al. Diffusion lesion reversal after thrombolysis: a MR correlate of early neurological improvement. *Stroke*. 2012;43:2986–2991. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.661009.
- Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Purushotham A, Kemp S, Lansberg MG, et al. Relationships between cerebral perfusion and reversibility of acute diffusion lesions in DEFUSE: insights from RADAR. *Stroke*. 2009;40:1692–1697. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.538082.
- Luby M, Warach SJ, Nadareishvili Z, Merino JG. Immediate changes in stroke lesion volumes post thrombolysis predict clinical outcome. *Stroke*. 2014;45:3275–3279. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006082.
- Inoue M, Mlynash M, Christensen S, Wheeler HM, Straka M, Tipirneni A, et al; DEFUSE 2 Investigators. Early diffusion-weighted imaging reversal after endovascular reperfusion is typically transient in patients imaged 3 to 6 hours after onset. *Stroke*. 2014;45:1024–1028. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002135.
- Minematsu K, Li L, Sotak CH, Davis MA, Fisher M. Reversible focal ischemic injury demonstrated by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in rats. *Stroke*. 1992;23:1304–1310, discussion 1310.
- Mintorovitch J, Moseley ME, Chileuitt L, Shimizu H, Cohen Y, Weinstein PR. Comparison of diffusion- and T2-weighted MRI for the early detection of cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Magn Reson Med*. 1991;18:39–50.
- Pierpaoli C, Alger JR, Righini A, Mattiello J, Dickerson R, Des Pres D, et al. High temporal resolution diffusion MRI of global cerebral ischemia and reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16:892–905. doi: 10.1097/00004647-199609000-00013.
- Ringer TM, Neumann-Haefelin T, Sobel RA, Moseley ME, Yenari MA. Reversal of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging abnormalities does not necessarily reflect tissue salvage in experimental cerebral ischemia. *Stroke*. 2001;32:2362–2369.
- Kohno K, Hoehn-Berlage M, Mies G, Back T, Hossmann KA. Relationship between diffusion-weighted MR images, cerebral blood flow, and energy state in experimental brain infarction. *Magn Reson Imaging*. 1995;13:73–80.
- Albach FN, Brunecker P, Usnich T, Villringer K, Ebinger M, Fiebach JB, et al. Complete early reversal of diffusion-weighted imaging hyperintensities after ischemic stroke is mainly limited to small embolic lesions. *Stroke*. 2013;44:1043–1048. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.676346.
- An H, Ford AL, Vo K, Powers WJ, Lee JM, Lin W. Signal evolution and infarction risk for apparent diffusion coefficient lesions in acute ischemic stroke are both time- and perfusion-dependent. *Stroke*. 2011;42:1276–1281. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.610501.
- Loh PS, Butcher KS, Parsons MW, MacGregor L, Desmond PM, Tress BM, et al. Apparent diffusion coefficient thresholds do not predict the response to acute stroke thrombolysis. *Stroke*. 2005;36:2626–2631. doi: 10.1161/01.STR.0000189688.95557.2b.
- Sakamoto Y, Kimura K, Shibasaki K, Inoue T, Uemura J, Aoki J, et al. Early ischaemic diffusion lesion reduction in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator: infrequent, but significantly associated with recanalization. *Int J Stroke*. 2013;8:321–326. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00902.x.
- Chemmanur T, Campbell BC, Christensen S, Nagakane Y, Desmond PM, Bladin CF, et al; EPITHET Investigators. Ischemic diffusion lesion reversal is uncommon and rarely alters perfusion-diffusion mismatch. *Neurology*. 2010;75:1040–1047. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f39ab6.
- Kidwell CS, Saver JL, Starkman S, Duckwiler G, Jahan R, Vespa P, et al. Late secondary ischemic injury in patients receiving intraarterial thrombolysis. *Ann Neurol*. 2002;52:698–703. doi: 10.1002/ana.10380.
- Kharitonova T, Mikulik R, Roine RO, Soine L, Ahmed N, Wahlgren N; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Investigators. Association of early National Institutes of Health Stroke Scale improvement with vessel recanalization and functional outcome after intravenous thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42:1638–1643. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.606194.

22. Apoil M, Turc G, Tisserand M, Calvet D, Naggara O, Domigo V, et al. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of very early neurological response to intravenous thrombolysis in patients with middle cerebral artery occlusion. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000511. doi: 10.1161/JAHA.113.000511.
23. Petkova M, Rodrigo S, Lamy C, Oppenheim G, Touzé E, Mas JL, et al. MR imaging helps predict time from symptom onset in patients with acute stroke: implications for patients with unknown onset time. *Radiology.* 2010;257:782–792. doi: 10.1148/radiol.10100461.
24. Tisserand M, Malherbe C, Turc G, Legrand L, Edjlali M, Labeyrie MA, et al. Is white matter more prone to diffusion lesion reversal after thrombolysis? *Stroke.* 2014;45:1167–1169. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004000.
25. Henninger N, Sicard KM, Fisher M. Spectacular shrinking deficit: insights from multimodal magnetic resonance imaging after embolic middle cerebral artery occlusion in Sprague-Dawley rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27:1756–1763. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600477.
26. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell CS, Alger JR, Thomalla G, et al. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke.* 2004;35:514–519. doi: 10.1161/01.STR.0000114873.28023.C2.
27. Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Purushotham A, Kemp S, Lansberg MG, et al. Geography, structure, and evolution of diffusion and perfusion lesions in Diffusion and perfusion imaging Evaluation For Understanding Stroke Evolution (DEFUSE). *Stroke.* 2009;40:3245–3251. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.558635.
28. Campbell BC, Davis SM, Donnan GA. How much diffusion lesion reversal occurs after treatment within three-hours of stroke onset? *Int J Stroke.* 2013;8:329–330. doi: 10.1111/ijss.12101.
29. Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol.* 1996;40:216–226. doi: 10.1002/ana.410400213.
30. Baron JC, Yamauchi H, Fujioka M, Endres M. Selective neuronal loss in ischemic stroke and cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34:2–18. doi: 10.1038/jcbfm.2013.188.



Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

ONLINE SUPPLEMENT

SUPPLEMENTAL TABLE

Table-I. Comparison of ADC and Tmax among the ‘unchanged’ DWI lesion, tRAD and sRAD compartments.

	mean	SD	median	IQR	<i>P</i> value vs ‘unchanged’	<i>P</i> value vs sRAD
ADC×10 ⁻⁶ mm ² .s ⁻¹						
‘unchanged’	723	83	719	668-772	NA	<0.001
tRAD	800	132	777	705-869	<0.001	0.08
sRAD	810	131	793	717-887	<0.001	NA
Tmax, sec						
‘unchanged’	9.0	3.9	8.8	5.6-11.3	NA	<0.001
tRAD	7.8	4.0	7.8	4.6-9.7	<0.001	<0.001
sRAD	6.3	3.2	5.9	3.6-8.4	<0.001	NA

ADC, apparent diffusion coefficient ; tRAD, transient reversible acute DWI lesion; pRAD, permanent reversible acute DWI lesion. SD, standard deviation ; NA, not assessable.

Chapitre 2 : Topographie substance blanche / substance grise de la réversibilité des lésions en diffusion

Brief Report

Is White Matter More Prone to Diffusion Lesion Reversal After Thrombolysis?

Marie Tisserand, MD; Caroline Malherbe, PhD; Guillaume Turc, MD; Laurence Legrand, MD; Myriam Edjlali, MD; Marc-Antoine Labeyrie, MD; Pierre Seners, MSc; Jean-Louis Mas, MD; Jean-François Méder, PhD; Jean-Claude Baron, ScD; Catherine Oppenheim, PhD

Background and Purpose—In acute ischemic stroke, white matter (WM) is considered more resistant to infarction than gray matter (GM). To test this hypothesis, we compared the fate of WM and GM voxels belonging to the acute diffusion-weighted imaging (DWI) lesion, expecting WM voxels to be more prone to reversal after thrombolysis.

Methods—Reversible acute DWI (RAD) lesion was defined voxel-wise as an acute lesion on initial DWI (DWI₁) with no visible lesion on 24-hour DWI (DWI₂). Only patients with RAD lesions >10 mL and >10% of DWI₁ from our previously reported cohort were eligible. The core was defined as voxels hyperintense on DWI₁ and DWI₂. Semiautomated segmentation of DWI₁, core, and RAD lesions, normalization into standard space, and WM/GM segmentation allowed calculations of WM/GM proportions in each region of interest using a voxel-counting algorithm.

Results—Thirty patients were eligible (RAD lesion median volume [interquartile range], 23.3 mL [19.1–35.0 mL]; onset-to-treatment time, 134 minutes [105–185 minutes]). WM voxels fraction was greater in RAD lesions than in the core (59.4% [52.8%–68.9%] versus 49.6% [43.0%–57.5%]; $P=0.011$). The proportion of reversibility was greater for WM than for GM voxels (60.8% [25.5%–88.7%] versus 53.5% [21.1%–77.3%]; $P=0.02$). The percentage of RAD lesions increased with the proportion of WM present in the acute DWI lesion ($P<0.0001$; $R=0.67$).

Conclusions—Acute DWI lesions predominantly involving WM may be more prone to reversal and, hence, to respond to therapy than their GM counterparts. (*Stroke*. 2014;45:00-00.)

Key Words: diffusion magnetic resonance imaging ■ ischemia ■ magnetic resonance imaging ■ stroke ■ thrombolytic therapy



Given their markedly different cellular constituency, vascular anatomy, and metabolic rate, gray matter (GM) and white matter (WM) may have differential vulnerability to acute ischemia. Accordingly, animal and human studies based on histopathology or imaging have suggested that WM is more resistant than GM.^{1–4} Assessing the fate of GM versus WM within the acute diffusion-weighted imaging (DWI) lesion may serve to test this hypothesis. Whether WM lesions are more prone to reversal than GM lesions is also clinically relevant because if true, it would imply that reperfusion would be more efficient if DWI lesions predominate in WM. Supporting this hypothesis, our personal experience⁵ and observations by others^{6–8} suggest that reversible acute DWI (RAD) lesions predominate in WM. However, these reports are based on visual inspection rather than quantitative analysis. Here, we compared the fate of WM and GM voxels belonging to the acute DWI lesion by assessing their reversibility at follow-up imaging.

Patients and Methods

In our previously reported sample of 176 consecutive patients with thrombosis ≤ 4.5 hours from onset, RAD lesion was mapped

voxel-wise as the acute lesion on pretreatment DWI (DWI₁) not visible on the coregistered 24-hour follow-up DWI (DWI₂).⁵ For the present study, to avoid segmentation misclassification of GM and WM, we extracted from this cohort all patients with large RAD lesions (>10 mL and >10% of DWI₁).⁵ The core was defined as hyperintense voxels on DWI₁ and DWI₂. Magnetic resonance images and regions of interest (ROIs) (DWI₁, core, and RAD) were normalized to a standard space using a nonlinear transformation (FMRIB Software Library version 4.1). The accuracy of normalization was assessed by visual inspection. After segmentation based on a probabilistic map (threshold=0.5)³ for WM, GM and cerebrospinal fluid obtained from the 3DT1 Montreal Neurological Institute template, DWI₁, core, and RAD lesion ROI volumes and their WM/GM distribution were calculated using a voxel-counting algorithm (Matlab 7.9.0; Figure 1). Cerebrospinal fluid and unclassified voxels (<3%) were discarded. For each patient, we prospectively recorded age, onset-to-treatment time, and National Institutes of Health Stroke Scale score. The study was approved by the local Ethics Committee. For each patient, we compared, using paired Wilcoxon tests, the percentage of WM voxels in RAD lesions and the core and the proportion of reversibility of WM and GM voxels (eg, for WM, the number of WM voxels in RAD lesions divided by the number of WM voxels in DWI₁). The relationship between the percentage of RAD lesion (RAD volume/DWI₁ volume) and the percentage of WM in DWI₁ was determined using linear regression (SPSS 21.0).

Received October 30, 2013; accepted January 8, 2014.

From the Departments of Radiology (M.T., C.M., L.L., M.E., M.-A.L., J.-F.M., C.O.) and Neurology (G.T., P.S., J.-L.M., J.-C.B.), Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, INSERM S894, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Paris, France.

Correspondence to Catherine Oppenheim, PhD, Department of Radiology, Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, INSERM S894, Centre Hospitalier Sainte-Anne, 1 rue Cabanis, 75014 Paris, France. E-mail c.oppenheim@ch-sainte-anne.fr

© 2014 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004000

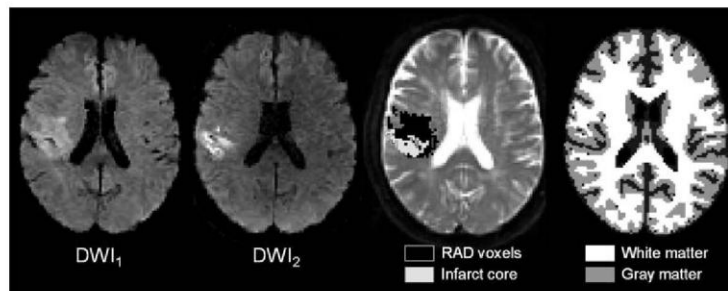


Figure 1. Reversible acute diffusion-weighted imaging (DWI) lesion (RAD lesion; black) in a patient in whom white matter represented 70.5% of the initial DWI (DWI₁) lesion and 75.0% of RAD lesion. DWI₂ indicates 24-hour DWI.

Results

Thirty patients were eligible (median [interquartile range] age, 62 years [53–73 years]; admission National Institutes of Health Stroke Scale score, 15 [12–18]; onset-to-treatment time, 134 minutes [105–185 minutes]). The median DWI₁ and RAD lesion volumes were 65.0 mL [31.6–124.9 mL] and 23.3 mL [19.1–35.0 mL], respectively. As predicted, the percentage of WM voxels in RAD lesions (59.4% [52.8%–68.9%]) was greater than that in the core (49.6% [43.0%–57.5%]; $P=0.011$). Accordingly, the probability of reversibility was significantly greater for a WM voxel than for a GM voxel (60.8% [25.5%–88.7%] versus 53.5% [21.1%–77.3%]; $P=0.02$), and the percentage of RAD lesions increased with the proportion of WM present in the acute DWI lesion ($\beta=2.18$; SE, 0.46; $P<0.0001$; $R=0.67$; Figure 2).

Discussion

By quantitatively assessing the WM versus GM distribution in patients with large RAD lesions, and despite the small differences in proportions observed, our study disclosed that ischemic WM voxels were significantly more prone to reverse than GM voxels. Although no previous similar study is available for a comparison, our finding is consistent with the

notion that WM may be more resistant to ischemia compared with GM.^{1–4} Experimental studies also support this notion.⁴ In humans, although the fate of WM versus GM has rarely been studied, our results are consistent with the available data, irrespective of the imaging approach.^{1–3,9,10} For instance, a positron emission tomography study using the hypoxia tracer ¹⁸F-misonidazole found salvageable tissue in WM at later time points than in GM, suggesting that the former has a slower evolution toward infarction.² At earlier time points and using perfusion DWI, the same investigators again emphasized the greater resistance of WM to ischemia.³ This is also supported by the lower perfusion threshold for infarction^{1,9} and greater autoregulatory efficiency¹¹ of WM relative to GM.

Our quantitative finding that DWI reversal predominates in WM after thrombolysis confirms previous qualitative observations in the early⁸ or later time windows.^{6,7} Furthermore, and consistent with this finding, the percentage of RAD lesions increased with the proportion of WM included in the acute DWI lesion. As a corollary, a low fraction of WM would be expected in DWI lesions that do not exhibit reversal. We addressed this issue in a post hoc case-control study in which the 30 patients with RAD lesions used here (cases) were compared with 30 patients without RAD lesions (controls) extracted from our database to be individually matched for recanalization, DWI₁ volume, and onset-to-treatment time. We found a significantly lower percentage of WM in the acute DWI lesion in patients without RAD lesions than in patients with RAD lesions (52.3% [44.6%–58.1%] versus 56.1% [49.9%–65.7%]; $P=0.04$). This post hoc finding further strengthens the validity of our main observation.

The amount of WM matter in the initial DWI lesion may therefore be a significant determinant of RAD lesions, which is itself associated with early neurological improvement.⁵ In turn, acute DWI lesions predominantly or exclusively involving WM may be more prone to reversal and to respond to therapy than their GM counterparts. This may have bearing on the DWI lesion volume predictive of poor response to reperfusion therapy, which could be adjusted for its WM content for improved accuracy. Also, DWI lesions involving WM may have a longer time window for positive response to therapy. Finally, thresholds for core and penumbra may need adjustment for WM content.

Limitations of this preliminary study include its retrospective, single-center nature and relatively small number of patients with large RAD lesions. The results need confirmation in other populations and more subjects. Methodological limitations include the absence of individual segmentation on

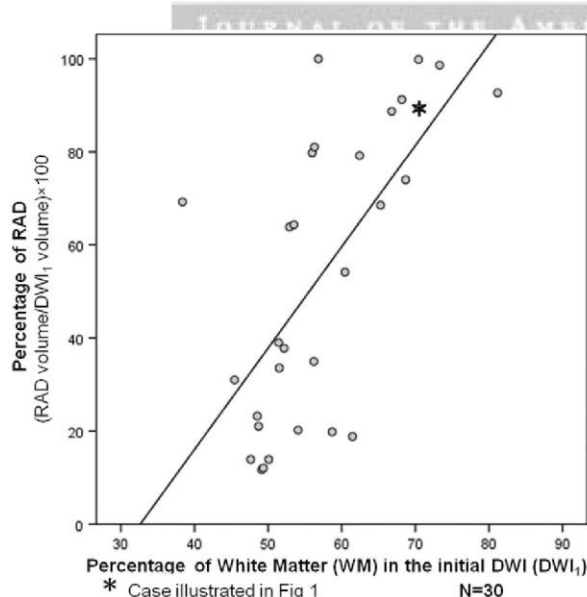


Figure 2. Scatterplot of percentage of reversible acute diffusion-weighted imaging (DWI) lesion (%RAD lesion) against percentage of white matter (%WM) in initial DWI (DWI₁).

high-resolution T1-weighted images because this sequence is not part of standard magnetic resonance stroke protocols.³ Finally, we acknowledge that data interpretation relies on small differences in observed proportions and that the ultimate fate of RAD lesions deserves dedicated studies.

The WM predominance of DWI reversal reinforces the view that there is differential resistance of brain compartments to ischemia. This may justify, in future studies, a tissue-specific approach to improve the identification of viable tissue that could benefit from reperfusion therapy.

Sources of Funding

Dr Tisserand and P. Seners are funded by the Fondation pour la Recherche Médicale.

Disclosures

None.

References

1. Arakawa S, Wright PM, Koga M, Phan TG, Reutens DC, Lim I, et al. Ischemic thresholds for gray and white matter: a diffusion and perfusion magnetic resonance study. *Stroke*. 2006;37:1211–1216.
2. Falcao AL, Reutens DC, Markus R, Koga M, Read SJ, Tochon-Danguy H, et al. The resistance to ischemia of white and gray matter after stroke. *Ann Neurol*. 2004;56:695–701.
3. Koga M, Reutens DC, Wright P, Phan T, Markus R, Pedreira B, et al. The existence and evolution of diffusion-perfusion mismatched tissue in white and gray matter after acute stroke. *Stroke*. 2005;36:2132–2137.
4. Marcoux FW, Morawetz RB, Crowell RM, DeGirolami U, Halsey JH Jr. Differential regional vulnerability in transient focal cerebral ischemia. *Stroke*. 1982;13:339–346.
5. Labeyrie MA, Turc G, Hess A, Hervo P, Mas JL, Meder JF, et al. Diffusion lesion reversal after thrombolysis: a MR correlate of early neurological improvement. *Stroke*. 2012;43:2986–2991.
6. Campbell BC, Purushotham A, Christensen S, Desmond PM, Nagakane Y, Parsons MW, et al; EPITHET-DEFUSE Investigators. The infarct core is well represented by the acute diffusion lesion: sustained reversal is infrequent. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32:50–56.
7. Chemmanur T, Campbell BC, Christensen S, Nagakane Y, Desmond PM, Bladin CF, et al; EPITHET Investigators. Ischemic diffusion lesion reversal is uncommon and rarely alters perfusion-diffusion mismatch. *Neurology*. 2010;75:1040–1047.
8. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell CS, Alger JR, Thomalla G, et al. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke*. 2004;35:514–519.
9. Bristow MS, Simon JE, Brown RA, Eliasziw M, Hill MD, Coutts SB, et al. MR perfusion and diffusion in acute ischemic stroke: human gray and white matter have different thresholds for infarction. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25:1280–1287.
10. Simon JE, Bristow MS, Lu H, Lauzon ML, Brown RA, Manjón JV, et al; Calgary Stroke Program. A novel method to derive separate gray and white matter cerebral blood flow measures from MR imaging of acute ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25:1236–1243.
11. Horsfield MA, Jara JL, Saeed NP, Panerai RB, Robinson TG. Regional differences in dynamic cerebral autoregulation in the healthy brain assessed by magnetic resonance imaging. *PLoS One*. 2013;8:e62588.



Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

Chapitre 3 : Rôle pronostique du volume initial des lésions en diffusion, existe-t-il un seuil ?

Impact of recanalization by thrombolysis according to the 70 mL diffusion lesion volume cut-off

Authors:

Marie Tisserand, MD ; Guillaume Turc, MD ; Sylvain Charron, PhD ; Laurence Legrand, MD ; Myriam Edjlali, MD ; Sébastien Soize, MD ; Pauline Roca, PhD ; Stéphanie Lion, radiographer ; Olivier Naggara, PhD ; Jean-Louis Mas, MD ; Jean-François Méder, PhD ; Jean-Claude Baron, ScD ; Catherine Oppenheim, PhD.

From the Departments of Radiology (M.T, S.C, L.L, M.E, S.S, P.R, S.L, O.N, JF.M, C.O), and Neurology (G.T, J.L.M, J.C.B), Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, INSERM S894, DHU Neurovasculaire, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Paris, France.

In preparation for *Stroke*

ABSTRACT

Background and purpose- Whether to withhold recanalization therapies when the diffusion lesion exceeds a given volume is unsettled. Our aim was to assess the impact of recanalization after IV rt-PA on outcome in patients with baseline diffusion lesion $\geq 70\text{mL}$. We hypothesized that recanalization is beneficial in a good fraction of such patients, and that this would be associated with a large DWI lesion reversal.

Methods- We analysed 267 consecutive patients after middle cerebral artery stroke treated with IV-rtPA with detectable occlusion on pre-treatment MRA in which 24hr recanalization and 90-day outcome could be assessed. After stratification using a 70mL DWI lesion cut-point, we calculated odds ratio (OR) for recanalization to predict favorable outcome (mRS ≤ 2). Absolute and relative DWI lesion reversal was compared between patients with favorable and unfavorable outcome within the subgroup of patients with DWI volume $\geq 70\text{mL}$ who experienced recanalization.

Results- Median DWI lesion volume was 22mL [IQR, 10-60] after a median onset-time-to-imaging of 116 minutes [86-151]. Twelve of the 54 (22%) patients with DWI volume $\geq 70\text{mL}$ experienced favorable outcome, of which 9 had recanalized. Recanalization was significantly associated with favorable outcome in patients with DWI $\geq 70\text{mL}$ (OR=4.87 [1.15-20.73], $P=0.03$). Amongst patients with DWI volume $\geq 70\text{ mL}$ who experienced recanalization, the absolute and relative DWI reversal was larger in patients with favorable outcome than in the others (18.8 mL[12.2-47.6] vs 8.5[4.3-31.1]; $P=0.169$ and 19.6%[10.9-62.8] vs 8.7[3.9-16.5]; $P=0.049$).

Conclusions- Patients with DWI lesion $\geq 70\text{mL}$ still benefit from recanalization after IV-rtPA. An explanatory factor for this benefit may be the large amount of DWI reversal in good responders.

Introduction

Recanalization is a major determinant of clinical recovery after acute ischemic stroke.^{19,74} Intra-venous recombinant tissue-plasminogen activator (IV-rtPA) and mechanical thrombectomy significantly increase the rate of recanalization but also improve patient's outcome.⁷⁵⁻⁸⁰ Advanced neuroimaging provides information that may be useful to guide treatment decision. Amongst imaging parameters, a large diffusion-weighted imaging (DWI) lesion volume before treatment has been associated with poor outcome.^{40-42,81} The terms "malignant profile" was coined for large DWI lesions associated with symptomatic intracerebral hemorrhage and poor outcome,^{19,20} with the view of identifying patients in whom recanalization may be futile²¹ or even deleterious. In order to avoid these risks, large lesions have often been excluded in recent bridging therapy trials.^{77,78,80} Although a 70mL cut-point has been frequently used as an exclusion criteria,⁷⁷ the definition used for 'large lesion' differs between studies, with no established cut-point above which recanalisation is no longer beneficial.^{19-21,81}

One point to consider is that DWI lesion cut-points have so far been derived from studies where patients were treated in a late time-window,¹⁹⁻²¹ and so may not apply to patients treated at earlier time points, e.g. using iv thrombolysis. Two endovascular therapy (EVT) studies have been discrepant as in one the treatment was futile for DWI lesions >70mL when recanalization occurred at a mean (\pm SD) 7.4 ± 3.1 hrs²¹, while in the other some patients with large DWI lesions still benefited from endovascular recanalization, although in this study treatment was initiated earlier.⁴³ Indeed, the shorter the time since stroke onset, the less likely the DWI lesion approximates the final infarct and hence clinical outcome. Indeed, the DWI lesion may partly reverse^{23,28,36,39,82} in case of rapid recanalization, or conversely grow to encompass the whole penumbra if recanalization is not achieved.

Considering the above, we hypothesized that recanalization would still be beneficial in patients with ≥ 70 mL DWI lesion treated by IV-rtPA, i.e. in the early time window, and larger DWI lesion reversal in patients with large DWI lesion and favorable outcome after recanalization.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Patients were identified from our prospective database of ischemic stroke patients treated by intravenous rtPA between January 2003 and May 2014. Inclusion criteria were: (i) middle cerebral artery (MCA) territory stroke, (ii) pretreatment MRI including at least diffusion-weighted imaging (DWI) and intracranial MR Angiography (MRA), (iii) detectable occlusion on baseline MRA, (iv) assessable recanalization around 24hrs, (v) clinical follow-up with 90-day modified Rankin scale (mRS). Exclusion criteria were bridging therapy and marked artifacts on initial DWI. Large baseline DWI lesion volume was not an exclusion criterion for IV-rtPA in our center. Sites of occlusion were categorized into proximal (internal carotid and proximal segment of the MCA) or distal. Recanalization was defined as TIC1 2 or 3 based on an adaptation of the Thrombolysis In Myocardial Infarction grading on 24hr follow-up MRA.⁷² If not available, angioCT or Doppler ultrasound was used. Patient characteristics, vascular risk factors, admission and 24hrs National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), onset-to-treatment and onset to MRI delays, stroke side, initial blood pressure, and blood glucose levels, were collected. The primary study outcome was the percentage of patients who achieved a favorable outcome at 90 days, defined by a mRS score 0 to 2. The study was approved by the local ethical committee.

MR Protocol

Pretreatment and follow-up MR imaging (scheduled \approx 24 hours after rtPA) were performed on 1.5T scanners (Signa Horizon EchoSpeed until November 2008 and Signa EchoSpeed thereafter; GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) with a 33-mT/m gradient strength and an 8-channel head coil. The standard MR imaging protocol included at least DWI and intracranial 3D Time of Flight MRA. A T2-weighted baseline image ($b=0$ s/mm²) and the DWI ($b=1000$ s/mm²) were acquired with a single-shot EPI spin-echo sequence with the following parameters: 6675/81 to 104 (repetition time/echo time range, ms), 24×24-cm² field of view, 128×128 matrix, 2 excitations, 24 sections, 6-mm thick, no gap, 53 s. 3D Time of Flight MRA was acquired with a Spoiled Gradient Recalled Echo sequence with the following parameters: 20/3.2 (repetition time/echo time, ms), 20×17.6-cm² field of view, 352×224 matrix, 1 excitation, 113 sections, 1.2-mm thick, no gap, 2min5 s.

DWI lesion measurement

Blind to clinical data and outcome, DWI lesions were manually segmented using MANGO software version 3.1.2. Regions of interest were drawn using a combination of interactive thresholding and drawing tools. The segmented DWI voxels were projected onto apparent diffusion coefficient (ADC) maps to exclude any areas of T2 shine-through effect and include areas of decreased ADC with subtle DWI signal changes. Using voxel-based comparison of coregistered initial DWI and 24-hrs DWI, reversible acute DWI lesion voxels were automatically determined as those initial DWI voxels that did not overlap with the coregistered 24-hrs DWI as previously described.^{36,83} The relative reversal in each patient was expressed as percentage of DWI ($\text{Vol}_{\text{reversal}}/\text{Vol}_{\text{DWI}} \times 100$).

Statistical analysis

Continuous variables were described as median (interquartile range, IQR) and categorical variables as numbers (percentage). DWI lesions volumes were dichotomized (<70mL vs. $\geq 70\text{mL}$)^{21,60,77,84} to assess the association with baseline characteristics and outcome. For each volume category, we assessed the association between recanalization and favorable outcome using odds ratios (ORs) without and after adjustment for age and for NIHSS using logistic regression. We performed additional sensitivity analyses using an alternative definition for recanalization (defined as TICl 3 on 24hr follow-up 3D-TOF). Using logistic regression, we assessed the association between side of the infarct and favorable outcome in patients with DWI volume $\geq 70\text{mL}$. Using a Mann-Whitney-U test, we compared absolute and relative DWI reversal 1/ between patients with favorable and unfavorable outcome within the subgroup of DWI volume $\geq 70\text{mL}$ 2/ between patients with favorable and unfavorable outcome within the subgroup of patients with DWI volume $\geq 70\text{mL}$ who experienced recanalization.

RESULTS

During the study period, 473 patients underwent IV-thrombolysis for an acute ischemic stroke. 206 patients were excluded because of bridging treatment (n=32), inclusion in a neuroprotection study (n=4), non-MCA territory stroke (n=53), baseline evaluation with CT only (n=36), initial MRI not available in DICOM format (n=16), no visible initial occlusion (n=42), no data on recanalization (n=9) or 90-day mRS not available (n=14). Of note, these 14 patients had a similar NIHSS at 24 hours than the included patients (median 9 [IQR: 6-14] versus 10 [3-17], $P=0.98$). Excluded patients did not differ from the included patients for age or onset-to-MRI time, but had lower baseline NIHSS (median 10 [6-21] vs 15 [9-20]); $P<0.0001$).

The characteristics of the 267 included patients are detailed in **Table 2**. In the included cohort, the median delay from onset-to-MRI was 116 minutes (IQR, 86-151) and the median DWI lesion volume was 22 mL (IQR, 10-60). Fifty four (20%) patients had DWI volume ≥ 70 mL. Patients with DWI volume ≥ 70 mL had higher baseline and 24-hr NIHSS, were imaged and treated later and had more proximal occlusion than the others (**Table 2**). One hundred and thirty seven patients (51%) experienced recanalization and 130 (49%) had favorable outcome. The largest DWI lesion volume associated with a favorable outcome was 72 mL for patients with no recanalization (TICI=0), 160 mL for patients with recanalization (TICI ≥ 2).

One hundred and eighteen of the 213 patients with a DWI volume < 70 mL (55%) experienced favorable outcome, of which 89 had recanalized. Twelve of the 54 patients with DWI volume ≥ 70 mL (22%) experienced favorable outcome, of which 9 had recanalized. Recanalization was significantly associated with favorable outcome in patients with DWI volume < 70 mL (OR=9.61 [5.12-18.02], $P<0.0001$) but also in patients with DWI volume ≥ 70 mL (OR=4.87 [1.15-20.73], $P=0.03$), P for interaction =0.40 (**table 3**). In patients with DWI volume ≥ 70 mL, recanalization remained significantly associated with favorable outcome, after adjustment for age or NIHSS (data not shown). When recanalization was defined as TICI=3, the association between DWI volume ≥ 70 mL and favorable outcome in recanalized subjects was no longer significant (OR =2.62 [0.67-10.24], $P=0.17$).

The right hemisphere was involved in 9 of the 12 patients with lesion ≥ 70 mL who experienced favorable outcome. However, right-sided infarction did not predict good outcome after recanalization in this subgroup (logistic regression, $P=0.29$).

Amongst patients with DWI volume ≥ 70 mL, the absolute and relative DWI reversal was larger in patients with favorable outcome than in the others (20.2 mL [13.9-45.2] vs 7.9 [3.5-19.6]; $P=0.033$ and 19.8% [11.2-55.9] vs 7.4[2.5-13.5]; $P=0.003$). Similarly, amongst patients with DWI volume ≥ 70 mL who experienced recanalization, the absolute and relative DWI reversal was larger in patients with favorable outcome than in the others (18.8 mL [12.2-47.6] vs 8.5 [4.3-31.1]; $P=0.169$ and 19.6%[10.9-62.8] vs 8.7[3.9-16.5]; $P=0.049$), although it did not reach statistical significance for the absolute volume.

DISCUSSION

Capitalizing on a large sample of patients treated by IV-rtPA, we found that, compared with non-recanalizers, recanalizers with DWI lesions ≥ 70 mL experienced an increased rate of favorable outcome. This suggests a benefit from recanalization, even in patients with large DWI lesions, following intravenous thrombolysis in the early time-window. Finally our data suggest that these findings may partly be explained by the larger amount of DWI lesion reversal in good responders.

In the NINDS study, the extent of early ischemic change on admission CT did not influence patient eligibility.⁸⁵ In ECASS-1 trial, patients with early ischemic changes in greater than one third of the MCA territory demonstrated a trend to increased mortality.⁷³ Despite the lack of significant interaction effect in this latter study, the size of DWI lesion was subsequently proposed to identify patients most likely to benefit from recanalization therapy.^{19,20,60} The extent of DWI lesion was associated with poor outcome⁴⁰⁻⁴² and the term “malignant profile” proposed for large lesions associated with symptomatic intracerebral hemorrhage and poor outcome in a 3-to 6-hour time window.^{19,20} A post-hoc analysis of the EPITHET data found a rapid decrease of benefit from rtPA with increasing DWI lesion volume and little benefit for DWI lesion > 25 mL.⁴² In line with this, a pooled analysis of the DEFUSE/EPITHET database, identified a volume of 80 mL as the best DWI threshold to predict poor outcome despite reperfusion.⁶² These findings suggested that the treatment would have no or even a detrimental effect in these patients, raising the issue of withholding thrombolysis in this subgroup.

Our study does not support withholding rtPA in ≥ 70 mL DWI lesions. Available evidence calls into question the existence of a definite DWI lesion volume threshold above which patients do poorly despite treatment. First, some previous studies did not find any association between baseline DWI lesion volume and excellent⁸⁶ or favorable outcome.⁸⁷ Second, some patients experienced good/excellent outcome despite “large” DWI volume. Kruezelmann et al found more than 20% of excellent outcome in the higher quartile of DWI lesion volume (>36 mL).⁸⁸ Similarly, Sanak et al found that the <70 mL threshold reached 80% sensitivity to predict good outcome, indicating that 20% of patients with good outcome had larger DWI volume.⁸⁴ However, none of these studies took into account the impact of recanalization. Third, four recent studies found that even large lesions can benefit from recanalization.^{43,89-91} Two of them used DWI-ASPECTS, which has been shown to correctly identify large DWI lesions.⁹² Favorable outcome was more frequent in patients with DWI-ASPECTS <7 following early post-rtPA recanalization than in the subgroup without early recanalization (38% vs 0%, respectively).⁸⁹ A similar finding (50 vs 3%) was found using a DWI-ASPECTS <5 in another cohort of patients treated with thrombectomy.⁹⁰ In the third cohort, complete recanalization after intra-arterial therapy was associated with favorable outcome even in the upper tertile of DWI volume (>32 mL).⁴³ In the fourth study, favorable outcome was achieved in every third patient with DWI lesions >70 mL after successful endovascular reperfusion, whereas after poor or failed reperfusion, outcome was favorable in only every 12th patient.⁹¹

We sought to identify reasons for the discrepancies between studies about the existence of a definite threshold beyond which recanalization may no longer be useful. Main differences included population with different stroke severity, use of DWI-ASPECTS^{89,90} or volumes,^{21,43,84} availability of reperfusion⁶² or recanalization data,^{43,81,89,90} treatment with IV-rtPA^{62,89} or intra-arterial therapy^{21,43,81,90} and the associated time-window. This latter parameter may explain the discrepant findings between two cohorts of patients undergoing intra-arterial therapy.^{21,43} In one, a baseline DWI lesion volume >70 mL was supported as a threshold to define a futile group²¹ while, in an earlier time window, the other concluded that selected patients with large DWI lesions may still benefit from recanalization.⁴³ The findings from the latter study are consistent with ours, where the median time for initiation of IV thrombolysis was 116min, i.e., a very early time window. The greater the time period from stroke onset, the more likely the DWI lesion approximates the final infarct size and

clinical outcome.⁹³ At the hyperacute phase, key factors including recanalization/reperfusion can dramatically change the fate of the DWI lesion, owing to permanent DWI lesion reversal. Amongst patients with DWI volume ≥ 70 mL who experienced recanalization, we found a greater amount (median 19mL) of DWI reversal in patients with favorable outcome than in the others. This was expected given that DWI reversal is mediated by early reperfusion,^{28,39} and more frequent and sizeable in patients treated in the early time window.³⁶ Sizeable permanent DWI reversal is also associated with favorable 3-month outcome after IV-rtPA.³⁶ In those patients with large reversal volumes, favorable response to treatment is also likely due to concomitant reperfusion of adjacent penumbral regions. Finally, DWI lesion volume overlooks the influence of eloquent areas and consequently, large volumes may not induce severe deficits if located in clinically silent areas.⁸⁷ This key point only contributes to the finding that baseline DWI lesion volume may not be a sufficient criterion to withhold recanalization therapy.

One question that arises from our findings is whether additional imaging information than DWI lesion volume could allow us to determine a cut-off to identify non-responders to recanalization. For instance, in relation to DWI lesion reversal, perfusion parameters within the diffusion lesion might help identify the true ‘core’ as opposed to the penumbral, and hence potentially reversible portion.²³ Likewise, assessing together the DWI lesion and mismatch volumes would be of interest. In our study the subgroup of patients with available PWI data was too small to permit such additional analyses.

Our study has some limitations. Due to its retrospective design, we did not consider obtaining perfusion imaging in the 24-hr follow-up imaging protocol. Since recanalization and reperfusion may diverge,^{39,86} some degree of reperfusion probably explains why some patients who did not recanalize achieved good outcome. We also cannot exclude that some patients presented futile recanalization since this was evaluated on the 24-hr MRI.⁹⁴ Another limitation is a possible bias from those patients unable to undergo the follow-up MRI or lost to clinical follow-up. However these patients did not have a worse 24hr NIHSS. Another arguable bias would be the potential exclusion before rtPA of patients demonstrating large baseline DWI volume. This is however not an exclusion criterion for IV-rtPA in our center, as shown by the 20% fraction of patients with large baseline lesion in our cohort, in line with that found in unselected stroke populations within the 4.5hr time-window.⁹⁵ Finally, our

sample did not allow the assessment of larger DWI volumes such as 100mL or more, because the subgroups were too small after stratification on recanalization, potentially causing inadequate power.

CONCLUSION

Our results emphasize the clinical benefit from recanalization after IV-rtPA even in case of baseline DWI lesion ≥ 70 mL. DWI reversal in good responders may partly explain this favorable outcome. Future studies investigating additional explicative factors such as the proportion of salvaged mismatch will be of interest. However, on the basis of our findings, we cannot support the ≥ 70 mL DWI lesion volume threshold above which thrombolysis have been described to be futile or dangerous.

Table 2

N (number of subjects)	Diffusion lesion volume, mL			<i>P</i>
	overall 267	<70 213	≥70 54	
DWI ₁ volume (mL)	21.6[9.6-60.1]	15.8[7.5-55.5]	118.3[94.8-178.4]	<0.0001
Age (years)	71[59-75]	71[58-82]	70[60-79]	0.74
Medical history				
-Hypertension*, n(%)	150(57)	123(58)	27(50)	0.29
-Diabetes*, n(%)	36(14)	29(14)	7(13)	1
-Hyperlipemia*, n(%)	98(37)	79(37)	19(35)	0.88
-History of smoking [†] , n(%)	107(40)	88(42)	19(35)	0.44
-History of migraine [‡] , n(%)	17(6)	15(7)	2(4)	0.54
-Oral contraception [§] , n(%)	14(5)	13(6)	1(2)	0.31
-History of TIA*, n(%)	16(6)	14(7)	2(4)	0.54
-History of stroke*, n(%)	19(7)	15(7)	4(7)	1
-History of coronaropathy*, n(%)	41(15)	32(15)	9(17)	0.83
- Peripheral arterial occlusive disease*, n(%)	11(4)	9(4)	2(4)	1
- Atrial Fibrillation [†] , n(%)	71(27)	57(27)	14(26)	1
Medication				
-Aspirin*, n(%)	71(27)	58(28)	13(24)	0.73
-Clopidogrel*, n(%)	25(9)	19(9)	6(11)	0.61
-Dipyridamol*, n(%)	1(0.4)	0(0)	1(2)	0.20
-Anticoagulant*, n(%)	9(3)	8(4)	1(2)	0.69
-Anti-hypertensive*, n(%)	148(56)	122(58)	26(48)	0.22
-Statin*, n(%)	84(32)	69(33)	15(28)	0.52
Clinical measure				
-Blood glucose [†] (mmol/L)	6.4[5.4-7.5]	6.3[5.4-7.3]	6.7[5.8-8.2]	0.08
-Diastolic blood pressure [†] (mmHg)	80[70-92]	80[70-92]	81[70-92]	0.86
-Systolic blood pressure [†] (mmHg)	150[132-169]	150[130-166]	149[133-169]	0.98
-NIHSS 0h	15[9-20]	13[8-18]	19[15-22]	<0.0001
-NIHSS 24h	11[4-18]	8[3-17]	16[11-22]	<0.0001
Etiology				
-large-artery atherosclerosis [†] , n(%)	41(15)	34(16)	7(13)	0.68
-small-vessel occlusion (lacune) [†] , n(%)	0	0(0)	0(0)	
-cardioembolism [†] , n(%)	138(53)	113(54)	25(47)	0.36
-other determined etiology [†] , n(%)	14(5)	12(6)	2(4)	0.74
-undetermined etiology [†] , n(%)	67(26)	50(24)	17(32)	0.29
Time to MRI (minutes)	116[86-151]	113[85-148]	130[90-173]	0.05
Time to r-tPA (minutes)	152[120-185]	150[120-180]	168[134-202]	0.02
Proximal occlusion (ICA or M1), n(%)	181(68)	138(65)	43(80)	0.05

Unless specified, all numbers are median [interquartile range].

Assessed in *265 patients, [†]264 patients, [‡]262 patients, [§]263 patients

Table 3

	DWI lesion volume	
	<70 cc (n=213)	≥70 cc (n=54)
Favorable outcome	n=118	n=12
No recanalisation	29/101 (29%) OR=1.00 (ref)	3/29 (10%) OR = 1.00 (ref)
Recanalisation	89/112 (79%) OR=9.61 [5.12-18.02], <i>P</i> <0.0001	9/25 (36%) OR =4.87 [1.15-20.73], <i>P</i> =0.03

Chapitre 4 : Progression extra-pénombrale des lésions en diffusion

Original Contribution

Mechanisms of Unexplained Neurological Deterioration After Intravenous Thrombolysis

Marie Tisserand, MD*; Pierre Seners, MSc*; Guillaume Turc, MD; Laurence Legrand, MD; Marc-Antoine Labeyrie, MD; Sylvain Charron, PhD; Jean-François Méder, PhD; Jean-Louis Mas, MD; Catherine Oppenheim, PhD†; Jean-Claude Baron, ScD‡

Background and Purpose—Unstable clinical course characterizes the first 24 hours after thrombolysis for anterior circulation stroke, including early neurological deterioration (END), a secondary complication consistently predictive of poor outcome. Apart from straightforward causes, such as intracerebral hemorrhage and malignant edema, the mechanism of END remains unclear in the majority of cases (END_{unexplained}). Based on the core/penumbra model, we tested the hypothesis that END_{unexplained} is caused by infarct growth beyond the initial penumbra and assessed the associated vascular patterns.

Methods—From our database of consecutive thrombolized patients (n=309), we identified 10 END_{unexplained} cases who had undergone both admission and 24-hour MRI. Diffusion-weighted imaging lesion growth both within and beyond the acute penumbra ($T_{max} > 6$ seconds) was mapped voxelwise. These 10 cases were compared with 30 no-END controls extracted from the database blinded to 24-hour diffusion-weighted imaging to individually match cases (3/case) according to 4 previously identified clinical and imaging variables.

Results—As predicted, lesion growth beyond initial penumbra was present in 9 of 10 END_{unexplained} patients (substantial in 8) and its volume was significantly larger in cases than controls ($2P=0.047$). All END_{unexplained} cases had proximal arterial occlusion initially, of which only 2 had recanalized at 24 hours.

Conclusions—In this exploratory study, most instances of END_{unexplained} were related to diffusion-weighted imaging growth beyond acute penumbra. Consistent presence of proximal occlusion at admission and lack of recanalization at 24 hours in most cases suggest that hemodynamic factors played a key role, via for instance systemic instability/collateral failure or secondary thromboembolic processes. Preventing END after tissue-type plasminogen activator using, eg, early antithrombotics may therefore be feasible. (*Stroke*. 2014;45:00-00.)

Key Words: magnetic resonance imaging ■ physiopathology ■ stroke ■ thrombolysis

The first 24 hours after intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator (tPA) are characterized by variable clinical course, most patients improving, others remaining stable, and ≈10% experiencing early neurological deterioration (END).¹ Accordingly, at 24 hours, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) becomes highly predictive of final outcome.¹ END refers to a significant worsening in neurological score, with the most widely used definition being ≥4 NIHSS points.² It is an ominous clinical event that consistently predicts poor outcome.³ Although END may have straightforward causes, such as symptomatic intracerebral hemorrhage, malignant edema, early recurrent stroke, and poststroke seizure,² in the majority of cases no clear mechanism is found.³ For instance, this was true in over two-third of END cases occurring within 24

hours of intravenous recombinant tPA for middle cerebral artery (MCA) stroke, a scenario operationally termed END_{unexplained}.⁴

As no prevention or management guidelines are currently available for unexplained END, understanding its underlying pathophysiology at the tissue and vascular level is an important goal. According to the classic model, both core and penumbra contribute to the clinical deficit and constitute the symptomatic tissue, whereas the surrounding, mildly hypoperfused oligemia is asymptomatic and in principle not at risk of infarction.⁵ Accordingly, unexplained END would be caused by infarct growth beyond the initial penumbra as a result of secondary hemodynamic or metabolic disruption in the oligemia.⁶

This straightforward hypothesis was for the first time directly tested in the present study, with reference to the

Received July 12, 2014; final revision received September 23, 2014; accepted September 25, 2014.

From the INSERM UMR S894, Sorbonne Paris Cité, Service de Neuroradiologie (M.T., L.L., M.-A.L., S.C., J.-F.M., C.O.) and INSERM UMR S894, Sorbonne Paris Cité, Service de Neurologie (P.S., G.T., J.-L.M., J.-C.B.), Centre Hospitalier Sainte-Anne, Paris, France.

*Dr Tisserand and P. Seners contributed equally.

†Drs Oppenheim and Baron are joint senior authors.

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.114.006745/-/DC1>.

Correspondence to Jean-Claude Baron, ScD, INSERM U894, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, 2 ter rue d'Alésia, Université, Paris 75014, France. E-mail jean-claude.baron@inserm.fr

© 2014 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006745

2 *Stroke* December 2014

core/penumbra model (Figure 1). Specifically, we compared the volume of extrapenumbra diffusion-weighted imaging (DWI) lesion extension in $\text{END}_{\text{unexplained}}$ patients and in a sample of matched control patients without END. We also assessed the associated vascular patterns, particularly the presence of proximal occlusion on admission imaging and the occurrence of recanalization at follow-up.

Methods

Patients

From our prospective database of 309 consecutive patients who received only intravenous recombinant tPA within 4.5 hours of onset of MCA stroke between January 2003 and March 2013, patients with $\text{END}_{\text{unexplained}}$ (see below) and MRI obtained both at admission (including both DWI and PWI) and at follow-up (including DWI) were identified. Control patients (3 per case) without END (END^-) were then manually extracted from the same population, blinded to follow-up DWI, so as to match as closely as possible individual END cases according to 4 clinical and radiological variables found to be strongly associated with $\text{END}_{\text{unexplained}}$ in our previous study,⁴ namely initial DWI volume, admission NIHSS, 24-hour recanalization, and site of occlusion, in this specific order.

In accordance with French legislation, Institutional or Ethics Committee approval was not required for this study because it only implied retrospective analysis of anonymized data collected as part of routine clinical care. Likewise, written consent was not necessary for intravenous tPA, which is part of routine care.

Imaging Protocol

The sequences used for the admission and follow-up MRI are detailed in Methods in online-only Data Supplement. Note that the follow-up MRI, scheduled at ≈ 24 hours after treatment, did not include PWI. In case of END, additional brain imaging (CT or MRI) was obtained as soon as possible, unless it occurred close to the planned follow-up MR, in which case the latter was brought forward.

END_{unexplained} was defined as a ≥ 4 point increase in NIHSS score ($\Delta\text{NIHSS} = \text{NIHSS}_{24\text{h}} - \text{NIHSS}_{0\text{h}}$) between baseline and 24 hours.²

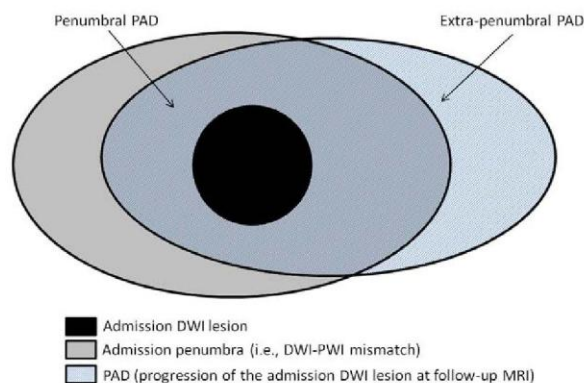


Figure 1. Model underlying the present investigation: (1) admission diffusion-weighted imaging (DWI) lesion; (2) admission penumbra; (3) DWI lesion growth at follow-up MRI (termed progressing acute DWI lesion [PAD]). The overlap between the latter 2 compartments, ie, penumbra PAD, appears as merged fillings. The portion of PAD not included in this overlap represents the extrapenumbra PAD. For the sake of clarity, the eventuality of partial regression of the DWI lesion¹¹ is not shown in this cartoon but was considered in the calculations as noninfarcted penumbra.

A neuroradiologist (M.T.) and a neurologist (P.S.) reviewed each END case and adjudicated in consensus for potential causes, taking into account the sudden or progressive onset of the deterioration, the neurological function that worsened, and the findings on imaging. Symptomatic intracerebral hemorrhage was defined as a $\Delta\text{NIHSS} \geq 4$ points presumably caused by a parenchymal hematoma type 2 on follow-up imaging.^{7,8} Early malignant edema was considered the cause if concomitant imaging showed brain swelling and midline shift associated with worsening of consciousness. Early recurrent ischemic stroke was defined as the occurrence of new neurological symptoms suggesting the involvement of initially unaffected vascular territories and evidence of corresponding ischemic lesions on (follow-up) cranial CT or MRI.^{9,10} Accordingly, an END associated with extension of the ischemic lesion in the same territory as that already affected on admission MRI was not considered an early recurrent ischemic stroke. Other potential causes of END, eg, early poststroke seizure, were also considered. Thus, $\text{END}_{\text{unexplained}}$ was determined as END without evidence for any of the above mechanisms.

Image Analysis

Image processing for DWI and PWI is detailed in the online-only Data Supplement Methods and has been published previously.¹¹ DWI lesions on the admission and follow-up MRI (DWI_1 and DWI_2 , respectively) were segmented blinded to the END category. Any true DWI lesion growth, ie, DWI_2 lesion beyond the boundaries of the DWI_1 lesion as mapped voxelwise, will be referred to as progressing acute DWI lesion (PAD) below. The severely hypoperfused region was defined as $T_{\text{max}} > 6$ seconds.^{12,13} Mismatch was defined as tissue with $T_{\text{max}} > 6$ seconds outside DWI_1 . Symptomatic tissue was defined as (DWI_1 lesion+mismatch).¹⁴ The volumes of PAD within and beyond the boundaries of the acute mismatch (penumbra PAD and extrapenumbra PAD, to be referred to as EP-PAD below) were determined using a voxel-counting algorithm (Matlab). Pretreatment occlusions were categorized on 3-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography (MRA) into proximal (ie, internal carotid artery or proximal [M1] MCA) or not proximal (distal or no visible occlusion). Recanalization was defined on follow-up MRA as Thrombolysis In Cerebral Infarction score ≥ 2 .¹⁵

Statistical Analysis

Continuous variables are described as median and interquartile range. Data from cases and controls (clinical and imaging variables including the volume of EP-PAD) were compared using nonparametric Mann-Whitney *U* tests for quantitative variables and Fisher exact test for qualitative variables, using SPSS 21.0 and SAS 9.3. The quantitative relationships between PAD volumes and clinical recovery were assessed using the Alawneh model, which posits that the larger the volume of eventually noninfarcted penumbra, the better the recovery, and conversely, the larger the volume of eventually infarcted asymptomatic tissue, the worse the recovery, with both effects possibly acting simultaneously and disentangled by multivariate analysis.¹⁴ This analysis was performed across the $\text{END}_{\text{unexplained}}$ and END^- groups together, using nonparametric tests. Kendall correlations were assessed between (1) relative volume of noninfarcted symptomatic tissue (ie, noninfarcted symptomatic tissue volume divided by symptomatic tissue volume) and $\%\Delta\text{NIHSS}$ (ie, ΔNIHSS 24 hours – 0 hour divided by initial NIHSS); and (2) relative EP-PAD volume and $\%\Delta\text{NIHSS}$. The latter relationship was finally reassessed using Kendall partial τ correlation controlling for the relative volume of noninfarcted symptomatic tissue. We predicted all 3 correlations to be significant and in the predicted direction.

Results

END_{unexplained} Patients Versus Controls

Twenty-three patients with unexplained END were identified. Of these, 13 were not eligible for the present study because

Table 1. Demographics, Clinical and Imaging Details of the 10 Eligible END_{unexplained} Patients

Patient No., Age/Sex	Vascular Risk Factors	OTT, min	Initial/ 24 h NIHSS	Timing of END*, h	Deteriorating NIHSS Items†	TOAST	mRS 3 mo	Occlusion	Recanalization TICI‡	DWI ₁ , mL	DWI ₂ , mL	PAD§, mL	EP-PAD, mL
1, 86/F	HT, dyslipidemia	210	15/21	0.5	-Motor leg +4 -Visual field +2 -Sensory +1 -LOC command +1	CE	4	M1	3	14	42	30	22.6
2, 84/F	None	180	14/18	2	-Gaze +1 -Facial weakness +1 -Motor leg +1 -Sensory +1	U	6	M1	1	4	174	171	136.8
3, 78/F	HT, dyslipidemia	285	8/16	8	-Motor arm +2 -Motor leg +2 -Visual field +2 -Facial weakness +1 -Sensory +1 -Dysarthria +1 -Extinction +1	U	4	M1	1	21	21	0	0
4, 81/M	HT, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking, CHD, AF	165	7/20	10	-Motor arm +4 -Motor leg +4 -LOC +1 -Aphasia +1 -Dysarthria +1 -Extinction +2	CE	6	M1	0	7	158	154	70.1
5, 77/F	Dyslipidemia	108	12/16	23	-Motor leg +4 -LOC +1	U	5	ICA	0	10	39	31	11.4
6, 40/M	HT, smoking	120	9/13	22	-Visual field +1 -Motor leg +1 -Sensory +1 -Extinction +1	O	3	ICA	0	48	88	45	23.5
7, 68/M	Dyslipidemia	165	11/16	≈20	-Motor leg +3 -Motor arm +2	U	2	M1	2	57	97	45	16.2
8, 84/M	None	90	6/14	12	-Motor arm +4 -Motor leg +3 -Dysarthria +2 -Facial weakness +1 -Sensory +1 -Aphasia +1	CE	5	M1	0	4	29	26	7.0
9, 61/M	HT	220	11/15	12	-Motor arm +3 -Facial weakness +1 -Motor leg +1	LAA	2	ICA	1	15	26	16	10.5
10, 70/M	Diabetes mellitus, dyslipidemia, AF	170	9/21	1	-Motor arm +4 -Motor leg +4 -Visual field +2 -Facial weakness +2 -Sensory +2	CE	4	M1	0	9	64	56	15.7

AF indicates atrial fibrillation; CE, cardioembolism; CHD, coronary heart disease; DWI, diffusion-weighted imaging; DWI₁ and DWI₂, initial and follow-up DWI lesion volume, respectively; END, early neurological deterioration; EP-PAD, extraparenchymal PAD; HT, arterial hypertension; LAA, large artery atherosclerosis; LOC, level of consciousness; NIHSS, national institute of health stroke scale; O, other; OTT, onset-to-treatment time; PAD, progressing acute DWI lesion; and U, undetermined.

*Following start of recombinant tissue-type plasminogen activator therapy.

†Note that the sum of deterioration items may in some cases exceed the Δ NIHSS, because of simultaneously improving items (not shown here).

‡Recanalization defined as a Thrombolysis In Cerebral Infarction (TICI) score ≥ 2 .

§Note that the PAD volume may not always equate (DWI₂ – DWI₁) because of the occasional concomitant occurrence of reversible acute diffusion lesion.¹¹

|| Cervical carotid artery dissection.

of no initial MRI (n=4), no initial PWI (n=7), initial imaging not available in DICOM format (n=1), and intra-arterial

thrombolysis performed immediately after END (n=1). These excluded patients did not significantly differ from the 10

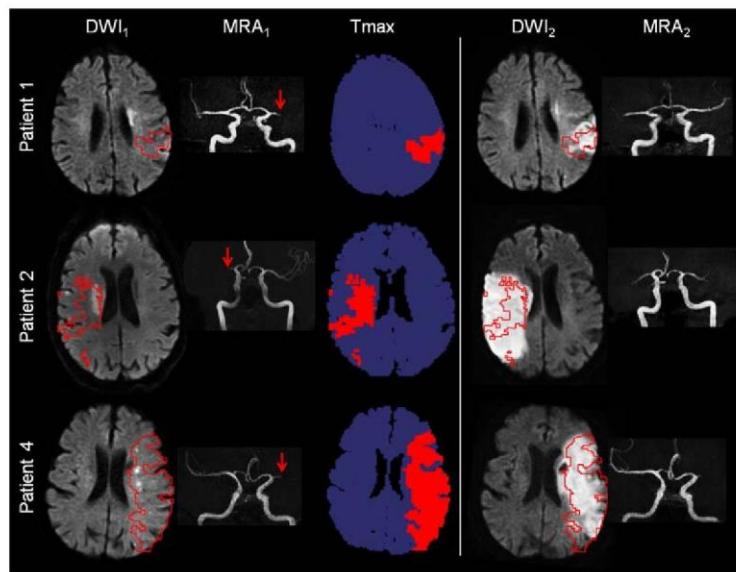


Figure 2. Imaging data in 3 illustrative patients showing coregistered diffusion-weighted imaging (DWI) and magnetic resonance angiography (MRA) obtained at admission (DWI₁ and MRA₁) and follow-up (DWI₂ and MRA₂), and the admission binary perfusion map showing the penumbra in red ($T_{\max} > 6$ s). The red contour delineates the voxels belonging to the penumbra, back-projected onto DWI₁ and DWI₂. This figure illustrates the occurrence of DWI lesion growth both within and beyond the initial mismatch (ie, penumbral progressing acute DWI lesion [PAD] and extrapenumbral PAD, respectively) in all 3 patients. The red arrows point to the proximal occlusion present in each patient on admission.

eligible cases for age, initial NIHSS, onset-to-treatment time, or proximal occlusion.

The demographics and relevant clinical and imaging data of the 10 eligible patients are shown in Table 1. No patient but one (#4) was on antiplatelet agents before their stroke. The follow-up MRI took place 29.4 hours [20.6–54.4] (median [interquartile range]) after the start of tPA in the END cases, which was not different from the controls (25.4 hours [22.5–30.8]; $P=0.288$). The END occurred 0.5 to 23 hours after the start of tPA. All 10 patients had proximal occlusion on admission MRA. At follow-up, 2 patients only (1 and 7) had recanalized, while in the remaining the initial occlusion was still present. Finally, functional outcome was poor (3-month mRS >2) in 8 of 10 patients.

EP-PAD was present in 9 of the 10 eligible patients, with volumes ranging from 7 to 137 mL (>10 mL in 8; Table 1). Figure 2 illustrates the acute and follow-up DWI and MRA images and binarized acute T_{\max} map and Figure 3, the topography of EP-PAD relative to the initial $T_{\max} > 6$ seconds lesion, in the same 3 patients.

There was no significant difference for any of the demographics or admission clinical or imaging data between cases and controls, including age, initial NIHSS, onset-to-treatment time, presence of proximal occlusion, volume of DWI₁, or volume of symptomatic tissue (Table 2). Also, there was no significant difference in occurrence of recanalization, but as expected both the 24-hour NIHSS and DWI₂ volume were significantly greater in the END group. Importantly, all 3 volumes for total PAD, penumbral PAD, and EP-PAD were significantly larger in END_{unexplained} compared with END_{patients} ($P=0.01$, 0.01 , and 0.047 , respectively) (Table 2). The plot of the individual EP-PAD volumes in the cases and controls is shown in the Figure in online-only Data Supplement.

Topography of Extrapenumbral PAD

In all 9 patients with EP-PAD, the topography of the latter was contiguous with the penumbra area, as illustrated in Figures 2

and 3, although in patient 1 there was an additional, small area of EP-PAD located remote from the initial penumbra, involving the anterior cerebral artery (ACA) territory.

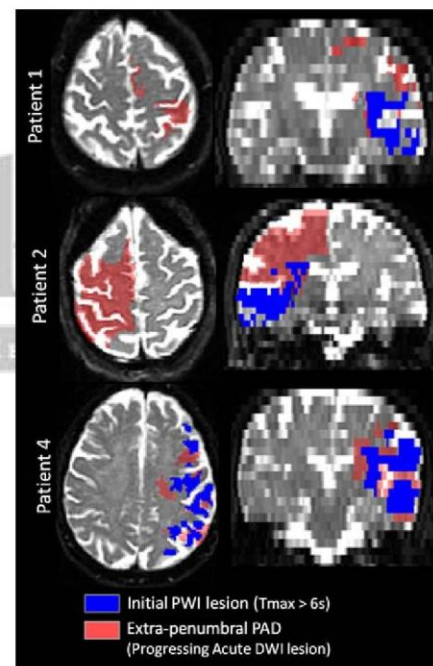


Figure 3. Illustrative axial and coronal sections showing the topography of extrapenumbral-progressing acute DWI lesion (EP-PAD; red voxels) relative to the severely acutely hypoperfused region ($T_{\max} > 6$ s; blue voxels) in the same 3 patients as illustrated in Figure 2. EP-PAD was extensive in all 3 patients, even extending into the anterior cerebral artery territory in patients 1 and 2. The topography of EP-PAD also broadly corresponded with the deteriorating national institute of health stroke scale items (right leg weakness and EP-PAD involving the left supplementary motor area [SMA] in patient 1; left hemi-sensorimotor deficit and gaze palsy, and EP-PAD involving the primary motor, somatosensory, and premotor cortices, SMA and internal capsule in patient 2; and right hemiparesis and dysphasia, and EP-PAD involving the left primary motor cortex and Broca's area in patient 4).

Table 2. Clinical, Biological, and Imaging Characteristics of, and Statistical Comparison Between END_{unexplained} and END– Patients

Characteristics	All n=40	END _{unexplained} n=10	END– n=30	P Value
Age, median [IQR], y	70 [55–78]	77 [65–83]	67 [53–77]	0.07
Pretreatment clinical				
NIHSS	11 [7–14]	10 [8–12]	11 [7–15]	0.52
OTT, min	152 [112–189]	167 [118–212]	141 [110–186]	0.29
Systolic BP, mm Hg	149 [135–161]	148 [141–169]	149 [126–157]	0.38
Serum glucose, mmol/L	6.9 [5.8–7.6]	7.4 [7.0–7.7]	6.6 [5.6–7.5]	0.13
Pretreatment imaging				
Proximal occlusion	35 [88]	10 [100]	25 [83]	0.31
Left hemisphere	15 [38]	5 [50]	10 [33]	0.46
Initial DWI volume	14 [6–24]	12 [6–28]	14 [6–25]	1
Mismatch volume	74 [35–120]	90 [50–142]	68 [34–119]	0.36
Symptomatic tissue volume	90 [52–131]	97 [56–188]	87 [48–130]	0.43
Post-treatment [24 h] clinical				
NIHSS	7 [3–16]	16 [15–20]	4 [2–9]	<0.01
Post-treatment [24 h] imaging				
No recanalization	25 [63]	8 [80]	17 [57]	0.27
DWI volume	34 [11–52]	53 [29–113]	20 [7–47]	0.01
PAD volume	16 [4–37]	38 [24–81]	10 [3–31]	0.01
Penumbra PAD	6 [1–19]	21 [7–36]	4 [1–11]	<0.01
Extrapenumbra PAD	7 [2–21]	16 [10–35]	5 [2–16]	0.047

Volumes (unit: mL) are represented as median [IQR].

BP indicates blood pressure; DWI, diffusion-weighted imaging; IQR, interquartile range; OTT, onset-to-treatment time; and PAD, progressing acute DWI lesion.

Relationships Between EP-PAD Volume and Clinical Course

Across the entire sample (n=40, ie, cases and controls together), there was a strong correlation between relative volume of noninfarcted symptomatic tissue and % Δ NIHSS ($\tau=-0.43$; $P<0.001$) in the expected direction, ie, the larger this volume, the better the recovery (Figure 4A). The predicted inverse correlation between %EP-PAD and % Δ NIHSS was also present ($\tau=0.32$; $P=0.004$) (Figure 4B), though did not survive after adjustment for the volume of noninfarcted symptomatic tissue; of note, the correlation between EP-PAD and Δ NIHSS was also present using the absolute data ($\tau=0.25$; $P=0.026$). Finally, the larger the %EP-PAD, the smaller the relative volume of noninfarcted symptomatic tissue ($\tau=-0.65$; $P<0.001$) (Figure 4C).

Discussion

The main findings from this study are as follows: (1) consistent with our hypothesis, EP-PAD was present in the vast majority of END_{unexplained} cases (9/10 patients; >10 mL in 8); and (2) its volume was significantly larger in END_{unexplained} cases than in END– controls. In addition, the volume of EP-PAD negatively influenced clinical course and negatively correlated with the volume of surviving symptomatic tissue.

Although the difference in volume of EP-PAD between cases and controls was marginally significant according to

the usual 2-tailed cutoff, this comparison tested the strong a priori hypothesis that EP-PAD would be larger, not smaller, in END_{unexplained} patients, which could be tested using 1-tailed P .¹⁶ As detailed in the Introduction section, this hypothesis was underpinned by robust mechanistic reasoning and previous evidence.^{6,14} Furthermore, the absolute volume of EP-PAD was markedly larger in cases compared with controls (median: 16 mL versus 5 mL, respectively).

Also supporting our findings, the topography of EP-PAD roughly matched the neurological items that deteriorated, as illustrated for 3 patients in Figure 3. Across the sample, EP-PAD involving the motor system or primary somatosensory area was associated with motor or sensory deterioration in 8 of 9 and 5 of 5 patients, respectively, and EP-PAD involving the Broca area or the left insula with dysphasia in 2 of 2 patients (data not shown). More detailed analysis was precluded by current lack of voxel-based atlases of the relationship of lesion topography to NIHSS items.

One blatant exception to the above was patient 3, who had no EP-PAD despite an 8-point END, which occurred 8 hours after tPA. The follow-up MRI, performed 8 hours later, showed persistent proximal M1 occlusion, without any new DWI lesion. Perhaps, in some situations, the relationship between symptomatic tissue and clinical deficit is disrupted because of unclear factors, such as heterogeneity within the DWI lesion,¹⁷ with clinical worsening occurring without detectable macroscopic DWI growth. Conversely, as shown

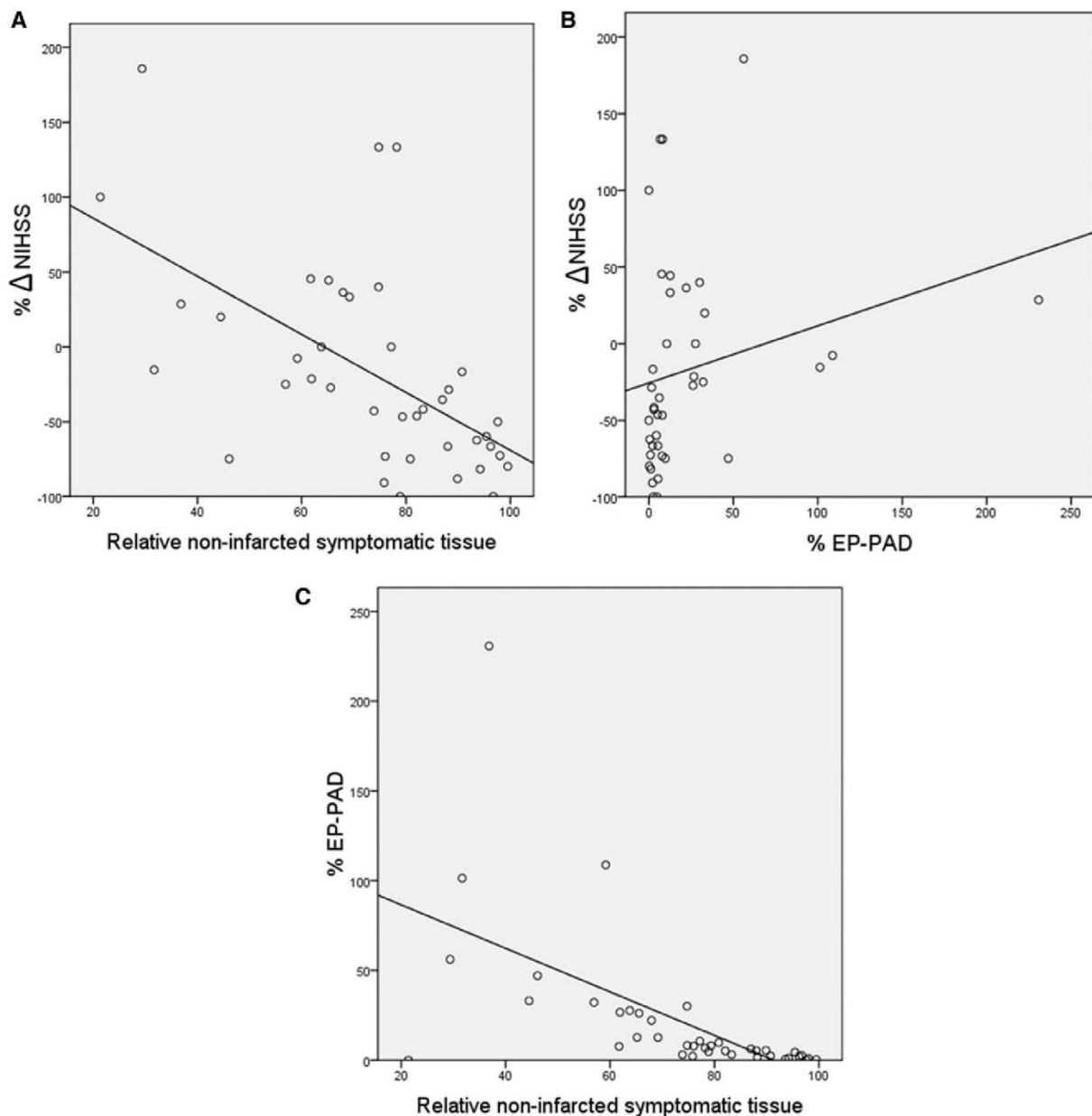


Figure 4. Relationship between the relative change in neurological score between admission and the 24-hour time-point (%ΔNIHSS) and the relative volumes of (A) noninfarcted symptomatic tissue, and (B) extrapenumbral PAD (%EP-PAD). Both relations are statistically significant (Kendall's $\tau = -0.43$ and 0.32 , respectively; $P < 0.001$ and $P = 0.004$). C, A strong negative correlation between %EP-PAD and relative volumes of noninfarcted symptomatic tissue ($\tau = -0.65$; $P < 0.001$). Straight lines derived from Pearson's linear regression are shown to facilitate interpretation. NIHSS indicates national institute of health stroke scale; and PAD, progressing acute DWI lesion.

in the Figure in online-only Data Supplement, a few END-controls had relatively large EP-PAD. For instance, the largest 2 EP-PAD controls had right hemisphere stroke and no deterioration at all. One possibility in such cases is that the EP-PAD occurred within noneloquent tissue and that there was concomitant improvement in other NIHSS items because of simultaneous salvage of symptomatic tissue.¹⁴

Here, we document the presence of significant DWI growth beyond the initial penumbra in patients with unexplained END. Sizeable infarction of acutely silent tissue has been previously reported,¹⁴ but its timing could not be assessed as

follow-up structural imaging was performed at 1 month, while its relationship to occurrence of END was not addressed. More recently, new DWI lesions outside the initial perfusion deficit (not further defined) were reported in 23% patients¹⁸; however, the clinical course after admission was not reported. Finally, Bang et al¹⁹ reported the association of both new lesions and infarct growth on 7-day MRI follow-up with larger volumes of, and apparently often located within, initially mild perfusion deficits, but this relationship was not analyzed voxelwise and END was not mentioned. Despite these limitations, the imaging findings of these 3 studies seem consistent with ours.

That $END_{unexplained}$ after thrombolysis is largely due to DWI lesion growth beyond the initial penumbra has clinical implications. Thus, preventing or treating this complication positively impacts outcome, which is almost consistently poor after $END^{3,4}$ as also found here. To this end, however, the precise pathological process(es) underlying extrapenumbal DWI growth would need to be identified. One key finding from the present study is that all $END_{unexplained}$ cases had proximal occlusion on admission time-of-flight MRA, consistent with the idea that $END_{unexplained}$ tends to occur in the context of hemodynamic compromise.^{4,6} Extrapenumbal DWI growth within the same vascular territory may be caused by secondary events worsening perfusion or neuronal status in oligemia, such as extension of the original thrombus, new embolic events, blood pressure drops, or hyper/hypoglycemia.⁶ Significant blood pressure drops, long-lasting hyperglycemia, or hypoglycemic episodes were not recorded in any case here (data not shown). Of note, 2 patients (Nos 4 and 10) had atrial fibrillation, a risk factor for drops of cardiac output and hence intracranial hemodynamic failure. Recurrent embolism in the affected MCA territory is unlikely, given the presence of proximal occlusion although cannot be formally excluded. Also against recurrent embolism and in favor of hemodynamic failure and potential collateral flow instability, the EP-PAD was consistently in continuity with the penumbal area, as illustrated in Figure 2. Recurrent embolism in a different vascular territory was in principle excluded, given the criteria for END used. However, the notion of vascular territory in the definition of early recurrent ischemic stroke^{9,10} is potentially confusing, for instance, both the MCA and the ACA belong to the carotid territory. Consistent with the clinical deterioration pattern (Table 1), the EP-PAD involved not only the originally affected MCA territory but also the ipsilateral ACA territory in patients 1 and 2, slightly and substantially so, respectively (Figure 3). Recurrent embolism in the ACA could have caused the DWI lesion to grow inside the MCA territory because of the shift of the ACA-MCA borderzone after the MCA occlusion. Finally, prospective longitudinal studies including thrombus imaging are required to assess potential extension of the original thrombus.

Proximal occlusion was still present in 8 of 10 patients at follow-up, a further putative risk factor for infarct extension within and also beyond the penumbra.⁶ In support of this scenario, DWI growth within the initial penumbra was significantly larger in $END_{unexplained}$ cases (Table 2), and furthermore, the volume of EP-PAD was inversely proportional to the amount of salvaged symptomatic tissue (Figure 4C), suggesting that the same process that caused the penumbra to proceed to infarction also facilitated the occurrence of EP-PAD, and in turn of END . Finally, in both patients (Nos. 1 and 7) with complete or subtotal recanalization, the follow-up MRA was performed several hours after the END (data not shown), raising the possibility of futile recanalization.²⁰

The clinical significance of extrapenumbal infarct growth was further strengthened by its clinical correlation in the expected direction, ie, the larger the EP-PAD, the worse the recovery (Figure 4B). Previously, Alawneh et al¹⁴ also reported that infarction of asymptomatic tissue negatively influenced

clinical recovery at 1 month in 2 samples that included only 1 deteriorating case each. Although in this previous report this relationship remained significant after adjustment for the positive influence of salvaged penumbra, this was not true in the present study. Note, however, that the present analysis regarded 24-hour data and was run on a selected sample that included END .

Our study has some limitations. First, only 10 cases were available; yet, this sample was extracted from a large prospective database, including all tPA-treated MCA stroke patients admitted in our center over 10 years, and both full admission and follow-up clinical and imaging data sets were required for eligibility. Nevertheless, confirmation in a larger sample is needed. Second, our findings may not be generalizable to other vascular territories, nor to nonthrombolysed patients or those seen beyond 4.5 hours. Third, the case-control matching process used has intrinsic limitations. Blinded to the occurrence of PAD, 3 controls per case were manually extracted from our database so as to match the cases as far as possible using 4 clinical and radiological criteria previously found to be strongly associated with $END_{unexplained}$.⁴ As a result, the matching was not perfect, with, eg, higher age, longer OTT, greater proximal occlusions, and more no recanalization in the cases, although neither these nor any other major clinical or radiological features significantly differed between the 2 groups. Although mismatch volume was not selected as criterion, it did not significantly differ between cases and controls, which was expected given the matching for admission NIHSS, DWI lesion volume, and presence of proximal occlusion. Fourth, we used a fixed $T_{max} > 6$ seconds as penumbra threshold, which may not be perfectly accurate in all patients and across tissue characteristics such as gray versus white matter and does not consider the possibility of heterogeneity within the penumbra.¹⁷ However, this threshold has been validated against PET^{12,13} and is widely used in randomized trials, eg, DEFUSE2²¹ and ECASS4. It would, however, be of interest to assess whether EP-PAD occurs within oligemic areas (eg, T_{max} 4–6 seconds) or even near-normally perfused areas (eg, $T_{max} < 4$ seconds). Fifth, we speculate but did not prove that $END_{unexplained}$ is subtended by extension of the penumbra secondary to hemodynamic deterioration of the oligemia. To address this point would require to repeat perfusion imaging soon after the occurrence of otherwise unexplained END .

In conclusion, in agreement with our working hypothesis, this study documented significant extrapenumbal infarct growth in patients with unexplained END after intravenous thrombolysis. Furthermore, the universal presence of proximal arterial occlusion on admission imaging and the absence of early recanalization in most patients would be consistent with some hemodynamic compromise occurring at the time of END . Systemic factors, such as blood pressure drops, did not seem to underlie such hemodynamic impairment. Although secondary thromboembolic processes were not directly assessed here, if present they would raise the issue of how early and best to prevent them after intravenous thrombolysis over and beyond the currently recommended low-dose aspirin therapy started 24 hours after treatment.²² To address these

issues, future studies should implement comprehensive longitudinal vascular, thrombus, and perfusion imaging, as well as intensive/continuous monitoring of heart rate, blood pressure, oxygen saturation and blood glucose, to detect potentially untoward events and collaterals mapping as a potential risk factor for END.

Sources of Funding

Dr Tisserand and P. Seners are supported by the Fondation pour la Recherche Médicale.

Disclosures

None.

References

1. Saver JL, Altman H. Relationship between neurologic deficit severity and final functional outcome shifts and strengthens during first hours after onset. *Stroke*. 2012;43:1537–1541.
2. Siegler JE, Martin-Schild S. Early neurological deterioration (END) after stroke: the END depends on the definition. *Int J Stroke*. 2011;6:211–212.
3. Seners P, Turc G, Oppenheim C, Baron JC. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications [published online ahead of print June 26, 2014]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. <http://jnnp.bmj.com/content/early/2014/06/26/jnnp-2014-308327.abstract>. Accessed September 26, 2014.
4. Seners P, Turc G, Tisserand M, Legrand L, Labeyrie MA, Calvet D, et al. Unexplained early neurological deterioration after intravenous thrombolysis: incidence, predictors, and associated factors. *Stroke*. 2014;45:2004–2009.
5. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol*. 2006;5:755–768.
6. Alawneh JA, Moustafa RR, Baron JC. Hemodynamic factors and perfusion abnormalities in early neurological deterioration. *Stroke*. 2009;40:e443–e450.
7. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al; SITS-MOST Investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275–282.
8. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317–1329.
9. Awadh M, MacDougall N, Santosh C, Teasdale E, Baird T, Muir KW. Early recurrent ischemic stroke complicating intravenous thrombolysis for stroke: incidence and association with atrial fibrillation. *Stroke*. 2010;41:1990–1995.
10. Georgiadis D, Engelter S, Tettgenborn B, Hungerbühler H, Luethy R, Müller F, et al. Early recurrent ischemic stroke in stroke patients undergoing intravenous thrombolysis. *Circulation*. 2006;114:237–241.
11. Labeyrie MA, Turc G, Hess A, Hervo P, Mas JL, Meder JF, et al. Diffusion lesion reversal after thrombolysis: a MR correlate of early neurological improvement. *Stroke*. 2012;43:2986–2991.
12. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J. Maps of time to maximum and time to peak for mismatch definition in clinical stroke studies validated with positron emission tomography. *Stroke*. 2010;41:2817–2821.
13. Takasawa M, Jones PS, Guadagno JV, Christensen S, Fryer TD, Harding S, et al. How reliable is perfusion MR in acute stroke? Validation and determination of the penumbra threshold against quantitative PET. *Stroke*. 2008;39:870–877.
14. Alawneh JA, Jones PS, Mikkelsen IK, Cho TH, Siemonsen S, Mouridsen K, et al. Infarction of ‘non-core-non-penumbra’ tissue after stroke: multivariate modelling of clinical impact. *Brain*. 2011;134(pt 6):1765–1776.
15. Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, Khatri P, Hill M, Palesch Y, et al; Interventional Management of Stroke II Investigators. Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:582–587.
16. Ludbrook J. Should we use one-sided or two-sided P values in tests of significance? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40:357–361.
17. del Zoppo GJ, Sharp FR, Heiss WD, Albers GW. Heterogeneity in the penumbra. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31:1836–1851.
18. Usnich T, Albach FN, Brunecker P, Fiebach JB, Nolte CH. Incidence of new diffusion-weighted imaging lesions outside the area of initial hypoperfusion within 1 week after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43:2654–2658.
19. Bang OY, Kim GM, Chung CS, Kim SJ, Kim KH, Jeon P, et al. Differential pathophysiological mechanisms of stroke evolution between new lesions and lesion growth: perfusion-weighted imaging study. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29:328–335.
20. Molina CA. Reperfusion therapies for acute ischemic stroke: current pharmacological and mechanical approaches. *Stroke*. 2011;42(suppl):S16–S19.
21. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al; DEFUSE 2 Study Investigators. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012;11:860–867.
22. Amaro S, Llull L, Urra X, Obach V, Cervera Á, Chamorro Á. Risks and benefits of early antithrombotic therapy after thrombolytic treatment in patients with acute stroke. *PLoS One*. 2013;8:e71132.

ONLINE SUPPLEMENT

Mechanisms of unexplained neurological deterioration following intravenous thrombolysis

Supplemental Methods

Imaging protocol

In our centre MRI is systematically implemented as first-line work-up in candidates for thrombolysis. The acute protocol includes DWI, PWI, T2*, 3D Time-Of-Flight MR angiography (MRA) using a 1.5-T scanner (SignaEchoSpeed, GE Healthcare).¹ The follow-up MRI, scheduled at ~24hrs, includes the same sequences except PWI.

Image analysis

Co-registration of all admission and follow-up anonymised MR images used automated 3D rigid registration (Integrated Registration, AW) and was visually checked for accuracy. DWI lesions on the admission MRI and on the follow-up MRI (DWI₁ and DWI₂, respectively) were segmented by semi-automated algorithms based on signal intensity,¹ blinded to the END category. Voxel-wise changes in DWI lesion from admission to follow-up were automatically determined by comparing the coregistered DWI₁ and DWI₂ datasets. Any extension of the DWI lesion, to be referred to as Progressing Acute DWI lesion (PAD), was mapped voxel-wise as any DWI₂ lesion beyond the boundaries of the DWI₁ lesion, it will be referred to as Progressing Acute DWI lesion (PAD) below.

The PWI data were post-processed using BrainStat (AIF, READY View) allowing time-to-maximum value of the residue function (Tmax) maps to be generated using circular deconvolution of the tissue concentration time-course.¹ The following steps were then performed: 1/ extraction of a brain mask; 2/ projection of the brain mask onto the Tmax map; and 3/ segmentation of the severely hypoperfused region according to a Tmax>6s threshold.^{2,3} The 'PWI-DWI mismatch' was defined as tissue with Tmax>6s outside the DWI₁ lesion. Symptomatic tissue was defined as (DWI₁ lesion + mismatch).⁴ We then determined the volume of PAD within ('penumbral PAD') and beyond ('extra-penumbral PAD', to be referred as EP-PAD in what follows) the boundaries of the acute mismatch, using a voxel-counting algorithm (Matlab).

Supplemental Figure

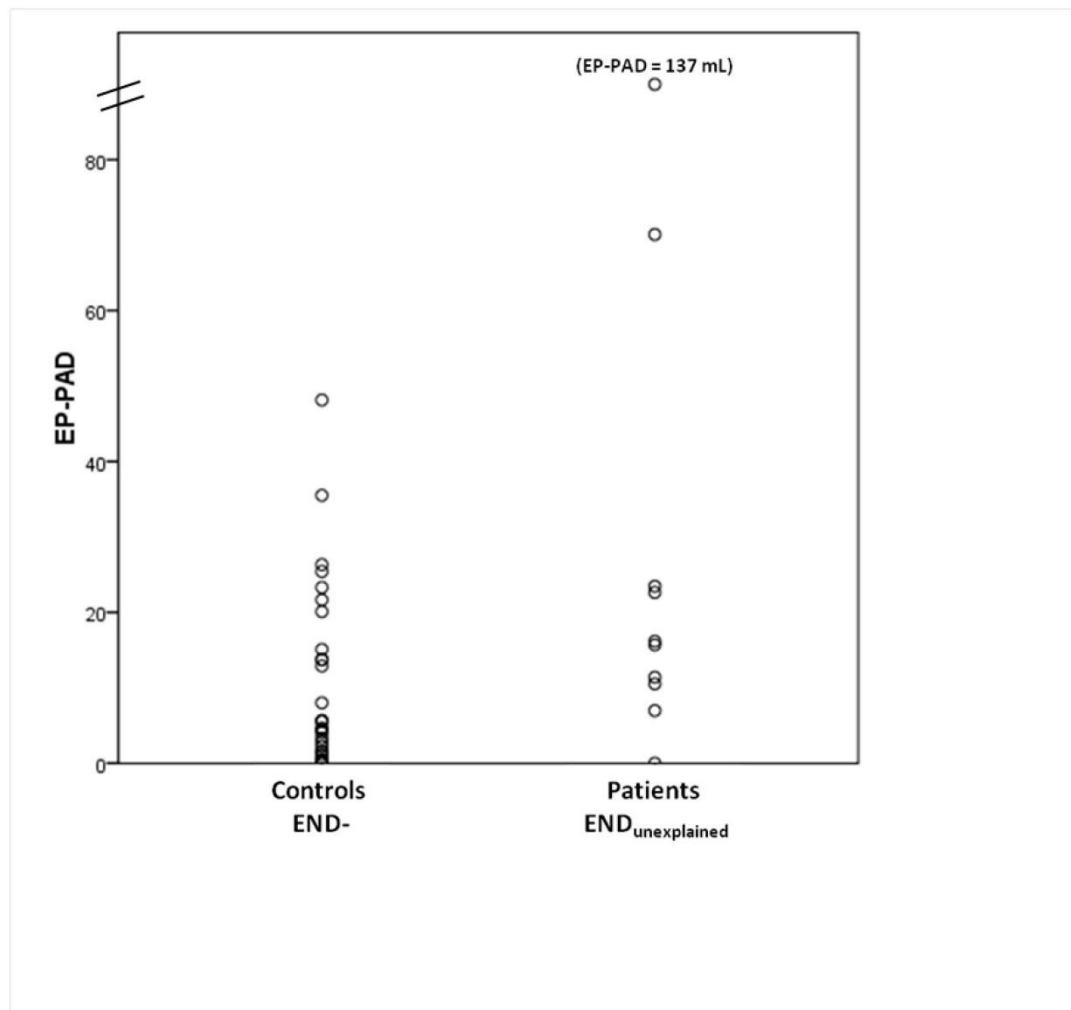


Figure Legend. Plot of the individual EP-PAD volumes (mLs) in Cases (n=10) and matched Controls (n=30). The outlier EP-PAD for one Case is plotted outside the y scale and indicated in brackets. The EP-PAD volume was significantly larger in Cases than Controls ($2p=0.047$, Mann-Whitney).

Supplemental references

1. Labeyrie MA, Turc G, Hess A, Hervé P, Mas JL, Meder JF, et al. Diffusion lesion reversal after thrombolysis: a MR correlate of early neurological improvement. *Stroke*. 2012;43:2986-2991.
2. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J. Maps of time to maximum and time to peak for mismatch definition in clinical stroke studies validated with positron emission tomography. *Stroke*. 2010;41:2817-2821.
3. Takasawa M, Jones PS, Guadagno JV, Christensen S, Fryer TD, Harding S, et al. How reliable is perfusion MR in acute stroke? Validation and determination of the penumbra threshold against quantitative PET. *Stroke*. 2008;39:870-877.
4. Alawneh JA, Jones PS, Mikkelsen IK, Cho TH, Siemonsen S, Mouridsen K, et al. Infarction of 'non-core-non-penumbra' tissue after stroke: multivariate modelling of clinical impact. *Brain*. 2011;134:1765-1776.

Troisième partie : Perspectives

1/résumé de nos travaux

Dans cette thèse, nous avons étudié l'évolution des lésions ischémiques aiguës en diffusion ainsi que leur rôle pronostique.

Concernant la **réversibilité** des lésions diffusion, nous avons démontré que plus des 2/3 de la réversibilité visualisée à 24h **persistait à distance** de la phase aiguë et que la réversibilité persistante était associée à une **amélioration neurologique précoce**. De plus, les lésions réversibles atteignaient plus fréquemment la **substance blanche** que la substance grise. Nous avons confirmé que la réversibilité des lésions diffusion après thrombolyse IV pouvait remettre en question les **seuils de volume** proposés par d'autres équipes pour identifier les mauvais répondeurs en montrant qu'il existait un **bénéfice à la recanalisation** même pour les **volumes de lésion ≥ 70 mL**. En lien avec notre hypothèse de travail, le volume de réversibilité était plus important chez ces patients que dans le reste de la population.

Concernant la **progression** des lésions diffusion, nous avons montré qu'elle s'effectuait **au-delà de la pénombre ischémique** chez les patients présentant une détérioration neurologique précoce « inexplicée ». Chez ces patients étaient retrouvées une occlusion proximale et l'absence de recanalisation dans la plupart des cas traduisant l'importance dans les premières heures des **altérations hémodynamiques**.

2/méthodologie de traitement d'images

La méthodologie de traitement des images que nous avons développée est détaillée dans la 1^{ère} partie de ce travail de thèse (Chapitre 3 : Méthodologie d'imagerie utilisée dans nos travaux). Il nous apparaît important d'aborder dans cette partie « perspectives » ses points forts et ses points faibles qui permettront d'envisager les améliorations que nous pourrions y apporter.

Peu d'équipes ont développé le savoir-faire de post-traitement en imagerie de l'AIC et notamment le **recalage** des imageries avant et 24h après thrombolyse qui permet une **analyse voxel à voxel** (« voxel-based ») des anomalies en diffusion et en perfusion. En effet la plupart des équipes utilisent une simple soustraction des volumes lésionnels à deux temps différents pour obtenir la croissance de l'infarctus. Nous avons mené une étude (Ben Hassen et al, accepté dans International Journal of Stroke, sous réserve de modifications) pour comparer ces méthodes d'analyse. Dans une population de 322 patients consécutifs, nous avons montré qu'il existait des différences significatives entre croissance de l'infarctus obtenue par simple soustraction et par analyse « voxel-based ». En comparaison de la méthode « voxel-based », la simple soustraction sous-estimait d'environ 25% la croissance de l'infarctus et masquait une croissance substantielle (≥ 5 mL) chez 6% des patients. De plus la croissance de l'infarctus « voxel-based » prédisait mieux l'évolution défavorable à 3 mois que la croissance de l'infarctus obtenue par soustraction (c-statistics=0.86[95% CI, 0.82-0.90] vs 0.82[0.78-0.87], P=0.003).

La particularité de notre approche réside également dans le **délai de 24h de l'imagerie de contrôle**. Un contrôle plus précoce expose à manquer les phénomènes de réversibilité ou de progression qui peuvent être retardé de quelques heures après la reperfusion.²² La plupart des études utilisent un contrôle IRM plus tardif, s'exposant au problème de l'atrophie séquellaire. Un contrôle à 24 heures pourrait en théorie exposer au risque de considérer comme permanente une réversibilité transitoire mais notre premier travail a montré que l'ischémie « réversible » à 24h l'était également sur une IRM plus tardive. Un contrôle à 24h

évite surtout les écueils de l'œdème à la phase subaiguë et de l'atrophie à la phase tardive. Il permet également de minimiser le nombre de sujets perdus de vue lors du contrôle en imagerie.

La validité de notre approche méthodologique en imagerie est renforcée par un « **phénotypage** » clinique minutieux effectué par l'équipe de Neurologie du CH Sainte-Anne avec élaboration prospective d'une base détaillée de données cliniques et biologiques.

Ainsi, les **corrélats cliniques** retrouvés dans nos études permettent de renforcer la validité de notre approche méthodologique :

- amélioration neurologique précoce et réversibilité³⁶ avec une relation 'dose-effet' entre l'amélioration clinique et l'étendue du phénomène de réversibilité des images en diffusion
- amélioration neurologique précoce et réversibilité permanente⁸²
- aggravation neurologique précoce inexpliquée et progression extra-pénombrale de l'infarctus⁹⁶

Une des principales forces de nos travaux est l'homogénéité de notre population (AIC traités par thrombolyse avec phénotypage clinique et protocole d'imagerie standardisés). Cela limite toutefois son caractère généralisable. Il conviendrait d'étendre nos résultats à **d'autres populations** et sur des protocoles d'imagerie acquise par **d'autres constructeurs IRM**.

Ainsi les patients **thrombectomisés** constitueraient une population d'intérêt majeur. En effet, la validation récente de l'efficacité de la thrombectomie couplée à la thrombolyse IV se traduit dans notre pratique quotidienne par une modification rapide de la prise en charge des patients. Les traitements par voie endovasculaire nécessitent un plateau technique et une équipe disponible de neuroradiologie interventionnelle. Des études récentes ont permis de faire la preuve leur efficacité. L'essai multicentrique hollandais randomisé MR CLEAN a comparé prospectivement le traitement intra-artériel associé au traitement habituel au traitement habituel seul (dont la thrombolyse intraveineuse) chez des patients avec infarctus de la circulation antérieure dans les 6 premières heures et occlusion vasculaire proximale.⁷⁶ Le traitement intra artériel permettait une augmentation absolue de 13,5% [IC_{95%}: 5,9 –

21,2] de patients sans handicap fonctionnel à 3 mois. Il n'y avait pas de différence en termes de mortalité ou d'hémorragie symptomatique. D'autres essais prospectifs randomisés (EXTEND-IA⁷⁷ ; ESCAPE⁷⁸ ; SWIFT PRIME⁸⁰) ont prouvé l'efficacité du traitement par voie artérielle dans les 6 premières heures chez des patients avec cœur de l'ischémie de faible volume (ASPECTS>5 ou DWI lésion< 70 mL), une occlusion proximale (artère carotide interne et segment proximal de l'artère cérébrale moyenne) avec selon les études la présence d'un mismatch PWI/DWI ou de bonnes collatérales. Ces traitements représentent un progrès majeur pour les patients mais aussi un défi pour l'imagerie de la phase aiguë de l'AIC notamment pour la sélection adéquate des bons candidats.

Chez ces patients traités par voie intra-artérielle, le délai de recanalisation est connu avec précision, ce qui n'était pas le cas dans notre cohorte. Ceci permettrait d'affiner la compréhension de la cinétique des lésions cérébrales grâce à une connaissance précise du délai de recanalisation/reperfusion et de leur association avec l'évolution clinique dans les 24h. L'étude ancillaire des données de **l'étude THRACE** pourrait permettre de comparer la fréquence du phénomène de réversibilité, son caractère permanent transitoire sur IRM à J7 entre bras IV seul et bras IV + thrombectomie. Dans cette population multicentrique pourraient être testés les seuils de volume, en fonction du traitement et de la recanalisation, pour déterminer s'ils existent et s'ils sont variables en fonction des ces paramètres.

Concernant notre protocole d'imagerie, les **axes d'amélioration** suivants de nos travaux pourraient être suggérés :

- L'utilisation de séquences FLAIR et T2* EPI (echo-planar)

Ces séquences permettraient de raccourcir encore le temps d'acquisition du protocole pour ne pas retarder la prise en charge des patients. Le FLAIR EPI est utilisable dans l'AIC à la phase aiguë avec des résultats qualitatifs et quantitatifs identiques au FLAIR conventionnel mais un temps d'acquisition significativement plus court (52 secondes vs 3 minutes).⁹⁷ La séquence FLAIR EPI est actuellement testée dans notre équipe (J Benzakoun et al, en préparation).

- Un protocole combinant ARM des troncs supra-aortiques et imagerie de perfusion en utilisant des demi-doses de gadolinium pourrait être mis en place dans notre service grâce à l'imagerie parallèle à 3T.⁹⁸

- L'étude du réseau de collatérales
- L'étude la reperfusion précoce

Ces deux axes seront détaillés dans la suite du chapitre « perspectives »

3/imagerie non invasive des collatérales

La présence d'un **réseau artériel collatéral de bonne qualité** est un facteur important à la phase aiguë d'un AIC, modulant la vitesse d'infarctissement de la pénombre.^{99,100} Ainsi, un réseau collatéral de bonne qualité est associé à une évolution clinique et radiologique favorables.¹⁰⁰⁻¹⁰⁶ De plus, il pourrait favoriser la recanalisation précoce, en facilitant l'accès par voie rétrograde de l'agent thrombolytique au thrombus. Des études artériographiques montraient une association entre la qualité de ce réseau et la recanalisation par geste endovasculaire¹⁰⁵ ou thrombolyse IV.¹⁰⁷

Nous n'avons pas étudié ce paramètre dans nos études IRM alors qu'il paraît **important à la compréhension des phénomènes ischémiques** lors des 24 premières heures après un AIC. En effet, si il est évaluable de façon semi-quantitative à l'aide de l'artériographie (méthode de référence, mais invasive),^{108,109} il n'en est pas de même en IRM.

Néanmoins, **deux approches récentes basées sur la séquence de perfusion** semblent prometteuses.¹¹⁰⁻¹¹³ La première utilise l'analyse des images sources de la perfusion après post-traitement spécifique.^{110,113} Une étude a montré qu'il existait une bonne corrélation entre l'évaluation du réseau collatéral par cette méthode et par artériographie.¹⁰² La deuxième méthode repose sur l'analyse du ratio entre les volumes de tissu sévèrement hypoperfusé et modérément hypoperfusé (avec des définitions différentes selon les études)¹¹⁰⁻¹¹² avec une bonne corrélation entre ce ratio et réseau collatéral déterminé par artériographie.¹¹⁴

Ces deux approches pourraient être implémentées dans nos travaux de recherche en développant un post-traitement adapté, sans modifier le protocole d'imagerie.

4/étude de la reperfusion précoce

La recanalisation est un facteur déterminant de récupération après un AIC.^{19,74} Le rt-PA par voie intra-veineuse et la thrombectomie mécanique améliorent le taux de recanalisation mais aussi le pronostic clinique.⁷⁵⁻⁸⁰ La recanalisation est un paramètre aisément accessible chez ces patients : par ARM après traitement par voie intra-veineuse ou par angiographie pour les patients traités par voie endovasculaire.

Cependant, **la recanalisation n'équivaut pas à la reperfusion.**⁸⁶ Chalela et al ont observé une discordance entre les taux de patients reperfusés et ceux recanalisés : seulement 25% des patients avaient une recanalisation complète mais une amélioration de la perfusion était visible chez 78% des patients.⁸⁶ Cet élément permettrait d'expliquer l'évolution favorable de certains patients en l'absence de recanalisation. De plus la fenêtre temporelle d'étude de la recanalisation est fondamentale : ainsi une recanalisation observée à 24h après un AIC peut être futile, car retardée après le traitement.⁹⁴

Une étude récente a mis en évidence que l'étude de **la reperfusion précoce** permettait de mieux prédire l'évolution tissulaire et clinique.³⁹ Aucun de nos travaux n'a intégré la reperfusion, en particulier précoce, car notre protocole d'étude en IRM ne comportait pas cette information (pas de séquence de perfusion sur l'IRM de contrôle réalisée à 24h).

L'arterial spin labelling (ASL) est une technique de perfusion cérébrale non invasive, reposant sur le marquage des spins.^{115,116} Peu après son introduction, il y a deux décennies, elle a montré sa capacité à détecter une hypoperfusion dans l'AIC à la phase aiguë.¹¹⁷ Elle ne nécessite pas d'injection de produit de contraste exogène, pouvant donc être répétée à la phase aiguë de l'AIC. Elle permet une étude longitudinale et quantitative de la perfusion avec le DSC. En pratique, ses applications à la phase aiguë des AIC ont été limitées initialement en raison de temps d'acquisition longs. L'introduction de la technique de labelling pseudo-continu avec suppression de l'arrière-plan a permis une acquisition plus rapide.¹¹⁷ Deux larges études ont montré la bonne corrélation dans l'AIC entre ASL et perfusion avec injection de gadolinium.^{118,119} La première d'entre elle a démontré que l'ASL permettait de détecter des hypoperfusions ou des mismatches perfusion/diffusion sous réserve que ceux-ci soient assez larges, les lésions moins volumineuses étant moins bien

détectées que par la perfusion avec injection de gadolinium en raison d'un rapport signal sur bruit plus faible.¹¹⁸ La deuxième confirmait la corrélation ASL – perfusion avec injection de gadolinium et mettait en évidence une tendance de l'ASL à surestimer l'hypoperfusion.¹¹⁹ Ceci pourrait être dû à un retard d'arrivée des spins marqués en raison de la collatéralité mise en œuvre à la phase aiguë des AIC. Les approches plus rapides avec plusieurs délais d'acquisition des images post-labelling permettraient de régler ce problème.¹²⁰

Ainsi cette séquence pourrait être intégrée dans le suivi précoce après traitement de reperfusion. Pour comparaison, il semblerait important de pouvoir disposer de cette séquence à l'état basal, avant traitement dans le but du suivi longitudinal. Ceci pourrait être réalisé grâce à des séquences ASL ultra-rapides (de l'ordre de 30 secondes d'acquisition) pour ne pas retarder la prise en charge du patient.¹²¹

5/ réversibilité et progression des lésions ischémiques dans les 24h après thrombolyse : élaboration d'un modèle multivarié de l'évolution clinique

Reposant sur une méthodologie rigoureuse avec recalage et analyse d'images voxel-à-voxel, notre travail a permis de confirmer les données suivantes : le phénomène de réversibilité des lésions en diffusion est fréquent 24h après thrombolyse intra-veineuse, persistant sur une IRM plus tardive pour plus de 2/3 des voxels ; il prédomine dans la substance blanche et est associé à l'amélioration clinique après traitement. Nous avons de plus démontré que la croissance de l'infarctus peut se faire dans certains cas au-delà de la pénombre ischémique, au sein de l'oligémie.

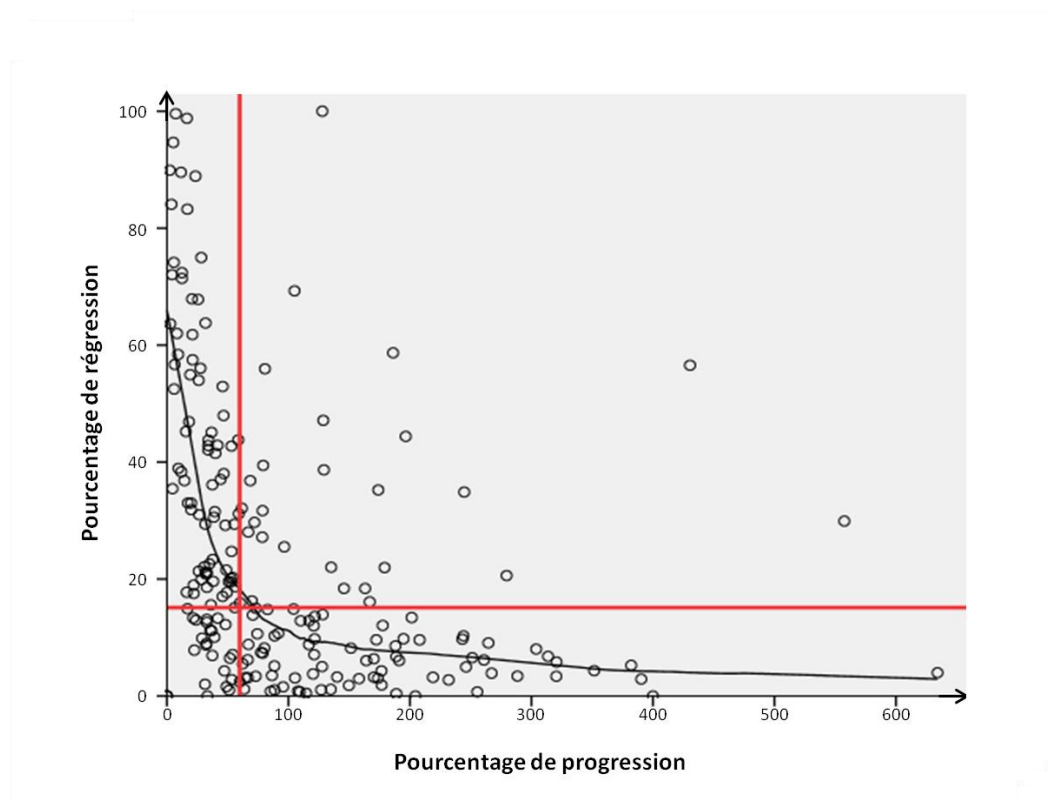
Ces éléments sont essentiels pour comprendre l'évolution neurologique dans les 24h après thrombolyse IV pour AVC ischémique de la circulation antérieure (amélioration ou stabilité pour la plupart des patients ou détérioration neurologique). Or, celle-ci est fortement associée au pronostic fonctionnel à 3 mois.⁶⁸ Il persiste des zones d'ombres dans la physiopathologie de cette évolution des 24 premières heures. Les données de l'imagerie, et plus particulièrement de l'IRM, avant et après traitement permettent de mieux appréhender cette évolution.

Selon le modèle classique «core-pénombre»,³ core et pénombre sont cliniquement symptomatiques au stade aigu. En l'absence de transformation hémorragique après traitement, les éléments susceptibles d'expliquer l'évolution neurologique sont : le non infarctissement de la pénombre (« pénombre sauvée »), la régression des lésions en diffusion (éléments favorables) et la progression de l'infarctus au-delà de la pénombre (élément défavorable). Alawneh et al⁵⁹ ont étudié l'extension de l'infarctus au-delà de la pénombre mais avec un suivi tardif clinique et imagerie à un mois, sans corrélation des données d'imagerie à l'évolution neurologique précoce. Il n'existe donc pas à l'heure actuelle de modèle intégrant le rôle respectif de ces compartiments pour expliquer l'évolution neurologique à 24h.

Lors de nos travaux, nous avons constaté les éléments suivants : les patients qui présentent beaucoup de progression relative (progression $\times 100$ / lésion initiale) ne présentent que peu de régression relative (régression $\times 100$ / lésion initiale) et vice-versa. Il semblerait donc que ces phénomènes surviennent dans des conditions différentes et ne sont que rarement co-existants.

Figure 12 : Régression relative en fonction de la progression relative

Source : travaux de Ben Hassen W et al



Un modèle intégrant les différents compartiments pourrait être réalisé grâce aux techniques de traitement d'images intégrées dans ce travail de thèse. En utilisant un modèle de régression multivariée, nous pourrions tester la relation entre l'évolution neurologique précoce à 24h et les différents compartiments tissulaires :

Ceux susceptibles d'être associés à l'amélioration neurologique

- anomalies régressant en diffusion
- pénombre sauvée

Celui susceptible d'avoir une influence négative sur l'évolution neurologique

- extension extra-pénombrale de l'infarctus

Concernant la méthodologie, la population d'étude pourrait être constituée des patients trombolysés par voie intra-veineuse <4.5h, pour AVC ischémique de la circulation antérieure extraits de la base de données de l'hôpital Sainte-Anne. Nous utiliserions le processus de post-traitement des images que nous avons développé dans ce travail de thèse avec : 1/Extraction des cartographies d'ADC et de Tmax (BrainStat AIF, READY View) ; 2/Recalage DWI_1 , DWI_2 et cartographie de Tmax (FSL) ; 3/segmentation semi-automatique (Mango <http://ric.uthscsa.edu/mango/index.html>) des anomalies DWI_1 , DWI_2 et PWI selon la définition suivante de la pénombre Tmax > 6s⁶⁰

Seraient ainsi déterminés les volumes des différents compartiments (une partie de ses données ont été obtenues et utilisées pour ce travail de thèse) :

- DWI_1
- DWI_2
- pénombre
- lésions régressant en diffusion
- pénombre sauvée
- extension extra-pénombrale de l'infarctus

Enfin, un modèle quantitatif par régression linéaire multivariée (modèle linéaire général) pourrait être élaboré avec $\Delta NIHSS\%$ comme variable dépendante :

$$\Delta NIHSS\% = a \%(extension\ extra-pénombrale) - b \%(lésions\ régressant\ en\ diffusion) - c \%(pénombre\ sauvée)$$

a, b et c sont des coefficients ; $\Delta NIHSS\% = (NIHSS_{24h} - NIHSS_{0h}) / NIHSS_{0h}$

$\%(extension\ extra-pénombrale)$, $\%(lésions\ régressant\ en\ diffusion)$, $\%(pénombre\ sauvée)$ sont des mesures relatives rapportées au volume de tissu symptomatique initial (volume DWI_1 + volume pénombre)

Cette étude permettrait sur une large population (>300 patients) **d'appréhender par un modèle intégratif le rôle respectif des différents compartiments tissulaires sur l'évolution neurologique à 24h**. Ceci permettrait de mieux comprendre ces différents phénomènes : non-infarctissement des anomalies initiales en diffusion, non infarctissement de la pénombre et extension extra-pénombrale de l'infarctus. Des interventions avec pour buts la prévention des phénomènes délétères et la promotion des phénomènes favorables pourraient ensuite être testées.

Conclusion

Nos travaux, basés sur une méthodologie adaptée d'analyse IRM à la phase aiguë de l'AIC ont permis de mieux comprendre les phénomènes de réversibilité et de progression des lésions ischémiques. En raison des corrélats cliniques retrouvés, ses phénomènes permettent aussi d'établir des éléments pronostiques. Ceci est une étape supplémentaire qui participe à renforcer les tendances actuelles dans la prise en charge des AIC : 1/ adapter la décision thérapeutique à l'horloge tissulaire (« tissue-clock ») plutôt qu'au délai de survenue des symptômes, pour élargir la fenêtre thérapeutique pour certains patients ; 2/ pouvoir prédire quels sont les « bons » candidats à ces traitements de revascularisation, dans le but d'éviter des traitements inutiles, voire délétères.

Nos résultats suggèrent que des axes d'amélioration comme l'optimisation du protocole d'imagerie avec imagerie non invasive des collatérales et étude de la reperfusion précoce permettraient une meilleure compréhension de la réponse au traitement. Seule une analyse d'images fine couplée à un phénotypage clinique précis permettrait d'atteindre les objectifs ambitieux pour améliorer la prise en charge de ces patients.

Bibliographie

1. Donnan GA, Baron JC, Ma H, Davis SM. Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy. *Lancet Neurol*. 2009;8:261-269.
2. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis*. 1999;9:193-201.
3. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12:723-725.
4. Heiss WD. The ischemic penumbra: correlates in imaging and implications for treatment of ischemic stroke. The Johann Jacob Wepfer award 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32:307-320.
5. Baron JC, Boussier MG, Comar D, Soussaline F, Castaigne P. Noninvasive tomographic study of cerebral blood flow and oxygen metabolism in vivo. Potentials, limitations, and clinical applications in cerebral ischemic disorders. *Eur Neurol*. 1981;20:273-284.
6. Heiss WD, Huber M, Fink GR, Herholz K, Pietrzyk U, Wagner R, et al. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992;12:193-203.
7. Markus R, Reutens DC, Kazui S, Read S, Wright P, Pearce DC, et al. Hypoxic tissue in ischaemic stroke: persistence and clinical consequences of spontaneous survival. *Brain*. 2004;127:1427-1436.
8. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*. 1999;22:391-397.
9. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet*. 2008;371:1612-1623.
10. Arakawa S, Wright PM, Koga M, Phan TG, Reutens DC, Lim I, et al. Ischemic thresholds for gray and white matter: a diffusion and perfusion magnetic resonance study. *Stroke*. 2006;37:1211-1216.
11. Falcao AL, Reutens DC, Markus R, Koga M, Read SJ, Tochon-Danguy H, et al. The resistance to ischemia of white and gray matter after stroke. *Ann Neurol*. 2004;56:695-701.
12. Koga M, Reutens DC, Wright P, Phan T, Markus R, Pedreira B, et al. The existence and evolution of diffusion-perfusion mismatched tissue in white and gray matter after acute stroke. *Stroke*. 2005;36:2132-2137.
13. Marcoux FW, Morawetz RB, Crowell RM, DeGirolami U, Halsey JH, Jr. Differential regional vulnerability in transient focal cerebral ischemia. *Stroke*. 1982;13:339-346.
14. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007;369:293-298.
15. Girot M, Leclerc X, Gauvrit JY, Verdelho A, Pruvo JP, Leys D. Cerebral magnetic resonance imaging within 6 hours of stroke onset: inter- and intra-observer reproducibility. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16:122-127.
16. Sylaja PN, Coutts SB, Krol A, Hill MD, Demchuk AM. When to expect negative diffusion-weighted images in stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2008;39:1898-1900.
17. Oppenheim C, Grandin C, Samson Y, Smith A, Duprez T, Marsault C, et al. Is there an apparent diffusion coefficient threshold in predicting tissue viability in hyperacute stroke? *Stroke*. 2001;32:2486-2491.
18. Donnan GA, Davis SM. Breaking the 3 h barrier for treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2008;7:981-982.
19. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006;60:508-517.

20. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:299-309.
21. Yoo AJ, Verduzco LA, Schaefer PW, Hirsch JA, Rabinov JD, Gonzalez RG. MRI-based selection for intra-arterial stroke therapy: value of pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume in selecting patients with acute stroke who will benefit from early recanalization. *Stroke*. 2009;40:2046-2054.
22. An H, Ford AL, Vo K, Powers WJ, Lee JM, Lin W. Signal evolution and infarction risk for apparent diffusion coefficient lesions in acute ischemic stroke are both time- and perfusion-dependent. *Stroke*. 2011;42:1276-1281.
23. Carrera E, Jones PS, Alawneh JA, Klaerke Mikkelsen I, Cho TH, Siemonsen S, et al. Predicting infarction within the diffusion-weighted imaging lesion: does the mean transit time have added value? *Stroke*. 2011;42:1602-1607.
24. Fiehler J, Foth M, Kucinski T, Knab R, von Bezold M, Weiller C, et al. Severe ADC decreases do not predict irreversible tissue damage in humans. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33:79-86.
25. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell CS, Alger JR, Thomalla G, et al. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35:514-519.
26. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2000;47:462-469.
27. Kidwell CS, Saver JL, Starkman S, Duckwiler G, Jahan R, Vespa P, et al. Late secondary ischemic injury in patients receiving intraarterial thrombolysis. *Ann Neurol*. 2002;52:698-703.
28. Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Purushotham A, Kemp S, Lansberg MG, et al. Relationships between cerebral perfusion and reversibility of acute diffusion lesions in DEFUSE: insights from RADAR. *Stroke*. 2009;40:1692-1697.
29. Kohno K, Hoehn-Berlage M, Mies G, Back T, Hossmann KA. Relationship between diffusion-weighted MR images, cerebral blood flow, and energy state in experimental brain infarction. *Magnetic resonance imaging*. 1995;13:73-80.
30. Pierpaoli C, Alger JR, Righini A, Mattiello J, Dickerson R, Des Pres D, et al. High temporal resolution diffusion MRI of global cerebral ischemia and reperfusion. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1996;16:892-905.
31. Guadagno JV, Warburton EA, Aigbirhio FI, Smielewski P, Fryer TD, Harding S, et al. Does the acute diffusion-weighted imaging lesion represent penumbra as well as core? A combined quantitative PET/MRI voxel-based study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24:1249-1254.
32. Guadagno JV, Warburton EA, Jones PS, Day DJ, Aigbirhio FI, Fryer TD, et al. How affected is oxygen metabolism in DWI lesions?: A combined acute stroke PET-MR study. *Neurology*. 2006;67:824-829.
33. Kranz PG, Eastwood JD. Does diffusion-weighted imaging represent the ischemic core? An evidence-based systematic review. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2009;30:1206-1212.
34. Campbell BC, Purushotham A, Christensen S, Desmond PM, Nagakane Y, Parsons MW, et al. The infarct core is well represented by the acute diffusion lesion: sustained reversal is infrequent. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32:50-56.
35. Chemmanam T, Campbell BC, Christensen S, Nagakane Y, Desmond PM, Bladin CF, et al. Ischemic diffusion lesion reversal is uncommon and rarely alters perfusion-diffusion mismatch. *Neurology*. 2010;75:1040-1047.
36. Labeyrie MA, Turc G, Hess A, Hervé P, Mas JL, Meder JF, et al. Diffusion lesion reversal after thrombolysis: a MR correlate of early neurological improvement. *Stroke*. 2012;43:2986-2991.

37. Saver JL. Optimal end points for acute stroke therapy trials: best ways to measure treatment effects of drugs and devices. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42:2356-2362.
38. Loh PS, Butcher KS, Parsons MW, MacGregor L, Desmond PM, Tress BM, et al. Apparent diffusion coefficient thresholds do not predict the response to acute stroke thrombolysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36:2626-2631.
39. Cho TH, Nighoghossian N, Mikkelsen IK, Derex L, Hermier M, Pedraza S, et al. Reperfusion within 6 hours outperforms recanalization in predicting penumbra salvage, lesion growth, final infarct, and clinical outcome. *Stroke*. 2015;46:1582-1589.
40. Baird AE, Dambrosia J, Janket S, Eichbaum Q, Chaves C, Silver B, et al. A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. *Lancet*. 2001;357:2095-2099.
41. Oppenheim C, Samson Y, Manai R, Lalam T, Vandamme X, Crozier S, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2000;31:2175-2181.
42. Parsons MW, Christensen S, McElduff P, Levi CR, Butcher KS, De Silva DA, et al. Pretreatment diffusion- and perfusion-MR lesion volumes have a crucial influence on clinical response to stroke thrombolysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:1214-1225.
43. Olivot JM, Mosimann PJ, Labreuche J, Inoue M, Meseguer E, Desilles JP, et al. Impact of diffusion-weighted imaging lesion volume on the success of endovascular reperfusion therapy. *Stroke*. 2013;44:2205-2211.
44. Calamante F, Christensen S, Desmond PM, Ostergaard L, Davis SM, Connelly A. The physiological significance of the time-to-maximum (Tmax) parameter in perfusion MRI. *Stroke*. 2010;41:1169-1174.
45. Willats L, Calamante F. The 39 steps: evading error and deciphering the secrets for accurate dynamic susceptibility contrast MRI. *NMR Biomed*. 2013;26:913-931.
46. Grandin CB, Duprez TP, Smith AM, Oppenheim C, Peeters A, Robert AR, et al. Which MR-derived perfusion parameters are the best predictors of infarct growth in hyperacute stroke? Comparative study between relative and quantitative measurements. *Radiology*. 2002;223:361-370.
47. Kakuda W, Lansberg MG, Thijs VN, Kemp SM, Bammer R, Wechsler LR, et al. Optimal definition for PWI/DWI mismatch in acute ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28:887-891.
48. Kane I, Sandercock P, Wardlaw J. Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review of the evidence to date. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:485-491.
49. Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Modder U, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke*. 1999;30:1591-1597.
50. Shih LC, Saver JL, Alger JR, Starkman S, Leary MC, Vinuela F, et al. Perfusion-weighted magnetic resonance imaging thresholds identifying core, irreversibly infarcted tissue. *Stroke*. 2003;34:1425-1430.
51. Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, et al. Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke*. 2009;40:469-475.
52. Butcher KS, Parsons M, MacGregor L, Barber PA, Chalk J, Bladin C, et al. Refining the perfusion-diffusion mismatch hypothesis. *Stroke*. 2005;36:1153-1159.
53. Churilov L, Liu D, Ma H, Christensen S, Nagakane Y, Campbell B, et al. Multiattribute selection of acute stroke imaging software platform for Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND) clinical trial. *Int J Stroke*. 2013;8:204-210.
54. Lin L, Bivard A, Levi CR, Parsons MW. Comparison of computed tomographic and magnetic resonance perfusion measurements in acute ischemic stroke: back-to-back quantitative analysis. *Stroke*. 2014;45:1727-1732.

55. Wheeler HM, Mlynash M, Inoue M, Tipirneni A, Liggins J, Zaharchuk G, et al. Early diffusion-weighted imaging and perfusion-weighted imaging lesion volumes forecast final infarct size in DEFUSE 2. *Stroke*. 2013;44:681-685.
56. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J. Maps of time to maximum and time to peak for mismatch definition in clinical stroke studies validated with positron emission tomography. *Stroke*. 2010;41:2817-2821.
57. Chen F, Ni YC. Magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute ischemic stroke: An update. *World J Radiol*. 2012;4:63-74.
58. Ma H, Zavala JA, Teoh H, Churilov L, Gunawan M, Ly J, et al. Fragmentation of the classical magnetic resonance mismatch "penumbral" pattern with time. *Stroke*. 2009;40:3752-3757.
59. Alawneh JA, Jones PS, Mikkelsen IK, Cho TH, Siemonsen S, Mouridsen K, et al. Infarction of 'non-core-non-penumbral' tissue after stroke: multivariate modelling of clinical impact. *Brain*. 2011;134:1765-1776.
60. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012;11:860-867.
61. Straka M, Albers GW, Bammer R. Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32:1024-1037.
62. Mlynash M, Lansberg MG, De Silva DA, Lee J, Christensen S, Straka M, et al. Refining the definition of the malignant profile: insights from the DEFUSE-EPITHET pooled data set. *Stroke*. 2011;42:1270-1275.
63. Lansberg MG, Lee J, Christensen S, Straka M, De Silva DA, Mlynash M, et al. RAPID automated patient selection for reperfusion therapy: a pooled analysis of the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) and the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. *Stroke*. 2011;42:1608-1614.
64. Takasawa M, Jones PS, Guadagno JV, Christensen S, Fryer TD, Harding S, et al. How reliable is perfusion MR in acute stroke? Validation and determination of the penumbra threshold against quantitative PET. *Stroke*. 2008;39:870-877.
65. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*. 2005;36:66-73.
66. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke*. 2006;37:1227-1231.
67. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebach JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2009;8:141-150.
68. Saver JL, Altman H. Relationship between neurologic deficit severity and final functional outcome shifts and strengthens during first hours after onset. *Stroke*. 2012;43:1537-1541.
69. Siegler JE, Martin-Schild S. Early Neurological Deterioration (END) after stroke: the END depends on the definition. *Int J Stroke*. 2011;6:211-212.
70. Seners P, Turc G, Tisserand M, Legrand L, Labeyrie MA, Calvet D, et al. Unexplained early neurological deterioration after intravenous thrombolysis: incidence, predictors, and associated factors. *Stroke*. 2014;45:2004-2009.
71. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol*. 2006;5:755-768.
72. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013;44:2650-2663.

73. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-1025.
74. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007;38:967-973.
75. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587.
76. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11-20.
77. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009-1018.
78. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019-1030.
79. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-1329.
80. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285-2295.
81. Ribo M, Tomasello A, Lemus M, Rubiera M, Vert C, Flores A, et al. Maximal Admission Core Lesion Compatible With Favorable Outcome in Acute Stroke Patients Undergoing Endovascular Procedures. *Stroke*. 2015
82. Soize S, Tisserand M, Charron S, Turc G, Ben Hassen W, Labeyrie MA, et al. How sustained is 24-hour diffusion-weighted imaging lesion reversal? Serial magnetic resonance imaging in a patient cohort thrombolized within 4.5 hours of stroke onset. *Stroke*. 2015;46:704-710.
83. Tisserand M, Malherbe C, Turc G, Legrand L, Edjlali M, Labeyrie MA, et al. Is white matter more prone to diffusion lesion reversal after thrombolysis? *Stroke*. 2014;45:1167-1169.
84. Sanak D, Nosal V, Horak D, Bartkova A, Zelenak K, Herzig R, et al. Impact of diffusion-weighted MRI-measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiology*. 2006;48:632-639.
85. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke*. 2005;36:2110-2115.
86. Chalela JA, Kang DW, Luby M, Ezzeddine M, Latour LL, Todd JW, et al. Early magnetic resonance imaging findings in patients receiving tissue plasminogen activator predict outcome: Insights into the pathophysiology of acute stroke in the thrombolysis era. *Ann Neurol*. 2004;55:105-112.
87. Hand PJ, Wardlaw JM, Rivers CS, Armitage PA, Bastin ME, Lindley RI, et al. MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology*. 2006;66:1159-1163.
88. Kruetzelmann A, Kohrmann M, Sobesky J, Cheng B, Rosenkranz M, Rother J, et al. Pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume predicts favorable outcome after intravenous thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42:1251-1254.
89. Aoki J, Kimura K, Shibasaki K, Sakamoto Y. DWI-ASPECTS as a predictor of dramatic recovery after intravenous recombinant tissue plasminogen activator administration in patients with middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2013;44:534-537.

90. Inoue M, Olivot JM, Labreuche J, Mlynash M, Tai W, Albucher JF, et al. Impact of diffusion-weighted imaging Alberta stroke program early computed tomography score on the success of endovascular reperfusion therapy. *Stroke*. 2014;45:1992-1998.
91. Gilgen MD, Klimek D, Liesirova KT, Meisterernst J, Klinger-Gratz PP, Schroth G, et al. Younger stroke patients with large pretreatment diffusion-weighted imaging lesions may benefit from endovascular treatment. *Stroke*. 2015;46:2510-2516.
92. de Margerie-Mellon C, Turc G, Tisserand M, Naggara O, Calvet D, Legrand L, et al. Can DWI-ASPECTS substitute for lesion volume in acute stroke? *Stroke*. 2013;44:3565-3567.
93. Schellinger PD, Fiebach JB, Jansen O, Ringleb PA, Mohr A, Steiner T, et al. Stroke magnetic resonance imaging within 6 hours after onset of hyperacute cerebral ischemia. *Ann Neurol*. 2001;49:460-469.
94. Molina CA. Reperfusion therapies for acute ischemic stroke: current pharmacological and mechanical approaches. *Stroke*. 2011;42:S16-19.
95. Inoue M, Mlynash M, Straka M, Lansberg MG, Zaharchuk G, Bammer R, et al. Patients with the malignant profile within 3 hours of symptom onset have very poor outcomes after intravenous tissue-type plasminogen activator therapy. *Stroke*. 2012;43:2494-2496.
96. Tisserand M, Seners P, Turc G, Legrand L, Labeyrie MA, Charron S, et al. Mechanisms of unexplained neurological deterioration after intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2014;45:3527-3534.
97. Meshksar A, Villablanca JP, Khan R, Carmody R, Coull B, Nael K. Role of EPI-FLAIR in patients with acute stroke: a comparative analysis with FLAIR. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35:878-883.
98. Nael K, Khan R, Choudhary G, Meshksar A, Villablanca P, Tay J, et al. Six-minute magnetic resonance imaging protocol for evaluation of acute ischemic stroke: pushing the boundaries. *Stroke*. 2014;45:1985-1991.
99. Jung S, Gilgen M, Slotboom J, El-Koussy M, Zubler C, Kiefer C, et al. Factors that determine penumbral tissue loss in acute ischaemic stroke. *Brain*. 2013;136:3554-3560.
100. Galimanis A, Jung S, Mono ML, Fischer U, Findling O, Weck A, et al. Endovascular therapy of 623 patients with anterior circulation stroke. *Stroke*. 2012;43:1052-1057.
101. Bang OY, Saver JL, Buck BH, Alger JR, Starkman S, Ovbiagele B, et al. Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:625-629.
102. Kim SJ, Ha YS, Ryoo S, Noh HJ, Ha SY, Bang OY, et al. Sulcal effacement on fluid attenuation inversion recovery magnetic resonance imaging in hyperacute stroke: association with collateral flow and clinical outcomes. *Stroke*. 2012;43:386-392.
103. Calleja AI, Cortijo E, Garcia-Bermejo P, Gomez RD, Perez-Fernandez S, Del Monte JM, et al. Collateral circulation on perfusion-computed tomography-source images predicts the response to stroke intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol*. 2013;20:795-802.
104. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim GM, Chung CS, Ovbiagele B, et al. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42:2235-2239.
105. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim GM, Chung CS, Ovbiagele B, et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42:693-699.
106. Miteff F, Levi CR, Bateman GA, Spratt N, McElduff P, Parsons MW. The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke. *Brain*. 2009;132:2231-2238.
107. von Kummer R, Hacke W. Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator and heparin in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 1992;23:646-652.
108. Singer OC, Berkefeld J, Nolte CH, Bohner G, Reich A, Wiesmann M, et al. Collateral vessels in proximal middle cerebral artery occlusion: the ENDOSTROKE study. *Radiology*. 2015;274:851-858.

109. Liebeskind DS, Tomsick TA, Foster LD, Yeatts SD, Carrozzella J, Demchuk AM, et al. Collaterals at angiography and outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III trial. *Stroke*. 2014;45:759-764.
110. Campbell BC, Christensen S, Tress BM, Churilov L, Desmond PM, Parsons MW, et al. Failure of collateral blood flow is associated with infarct growth in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33:1168-1172.
111. Nicoli F, Lafaye de Micheaux P, Girard N. Perfusion-weighted imaging-derived collateral flow index is a predictor of MCA M1 recanalization after i.v. thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:107-114.
112. Olivot JM, Mlynash M, Inoue M, Marks MP, Wheeler HM, Kemp S, et al. Hypoperfusion intensity ratio predicts infarct progression and functional outcome in the DEFUSE 2 Cohort. *Stroke*. 2014;45:1018-1023.
113. Kim SJ, Son JP, Ryoo S, Lee MJ, Cha J, Kim KH, et al. A novel magnetic resonance imaging approach to collateral flow imaging in ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2014;76:356-369.
114. Bang OY, Saver JL, Alger JR, Starkman S, Ovbiagele B, Liebeskind DS. Determinants of the distribution and severity of hypoperfusion in patients with ischemic stroke. *Neurology*. 2008;71:1804-1811.
115. Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:212-216.
116. Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. *Magn Reson Med*. 1992;23:37-45.
117. Chalela JA, Alsop DC, Gonzalez-Atavales JB, Maldjian JA, Kasner SE, Detre JA. Magnetic resonance perfusion imaging in acute ischemic stroke using continuous arterial spin labeling. *Stroke*. 2000;31:680-687.
118. Bokkers RP, Hernandez DA, Merino JG, Mirasol RV, van Osch MJ, Hendrikse J, et al. Whole-brain arterial spin labeling perfusion MRI in patients with acute stroke. *Stroke*. 2012;43:1290-1294.
119. Zaharchuk G, El Mogy IS, Fischbein NJ, Albers GW. Comparison of arterial spin labeling and bolus perfusion-weighted imaging for detecting mismatch in acute stroke. *Stroke*. 2012;43:1843-1848.
120. Wang DJ, Alger JR, Qiao JX, Hao Q, Hou S, Fiaz R, et al. The value of arterial spin-labeled perfusion imaging in acute ischemic stroke: comparison with dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI. *Stroke*. 2012;43:1018-1024.
121. Zhang X, Ghariq E, Hartkamp NS, Webb AG, van Osch MJ. Fast cerebral flow territory mapping using vessel encoded dynamic arterial spin labeling (VE-DASL). *Magn Reson Med*. 2015

Annexe 1

Score NIHSS : NIH stroke scale

Instructions	Cotation
1a Niveau de conscience (0-3) Stimulation verbale ou douloureuse du patient (laissé au choix de l'examineur)	0 Vigilant, réagit vivement. 1 Répond aux stimuli mineurs 2 Répond aux stim. répétées ou douloureuses 3 Réponse stéréotypée ou flasque
1b Niveau de conscience (0-2) - « Quel âge avez-vous ? » - « En quel mois est-on ? »	0 Réponses correctes aux 2 questions 1 Une seule bonne réponse ou intubé , ou dysarthrie sévère, ou barrière de langue 2 Pas de bonne réponse ou aphasique
1c Conscience-commandes (0-2) - « Ouvrez et fermez les yeux » - « Fermez et ouvrez la main » <i>Sur imitation si commande non effectuée</i>	0 Exécute les 2 ordres correctement 1 Une bonne réponse 2 Pas de réponse
2. Oculo-motricité horizontale (0-2) Tester les mouvements horizontaux volontaires et réflexes, sans épreuve calorique (poursuite au doigt) : « Suivez mon doigt »	0 Oculomotricité normale 1 Déviation conjuguée des yeux pouvant être réduite par une activité volontaire ou réflexe, ou atteinte isolée d'un nerf crânien 2 Paralysie complète de la latéralité
3. Champ visuel (0-3) Tester le champ visuel par quadrants (supérieurs et inférieurs), en utilisant le comptage des doigts ou, si nécessaire le clignement à la menace.	0 Champ visuel normal 1 HLH partielle ou extinction visuelle 2 HLH complète 3 HLH double ou cécité corticale
4. Paralysie faciale (0-3) « Montrez les dents, levez les sourcils et fermez les yeux » <i>Sur imitation si commande non effectuée ou manoeuvre de Pierre Marie et Foix</i>	0 Normal 1 Paralysie faciale (PF) centrale discrète 2 PF centrale nette (inférieure totale) 3 Double PF ou PF totale
5. Motricité des membres supérieurs pendant 10 secondes 5.1 « Tendez le bras et la main gauche » (0-4) 5.2 « Tendez le bras et la main droit » (0-4)	0 Normal 1 Résiste à la pesanteur (chute bras avant 10s) 2 Ne résiste pas (bras touche le lit avant 10s) 3 Ne lève pas le membre (contraction sans mouvement) 4 Aucun mouvement
6. Motricité des membres inférieurs pendant 5 secondes	0 normal 1 résiste à la pesanteur (chute jambe avant 5s)

6.1 « Tendez la jambe gauche » (à 30°) (0-4) 6.2 « Tendez la jambe droite » (0-4)	2 ne résiste pas (jambe touche le lit avant 5s) 3 ne lève pas le membre (contraction sans mvt) 4 aucun mouvement
7. Ataxie des membres (0-2) « Mettez l'index sur le nez » « Mettez le talon sur le genou opposé » <i>Manœuvre bilatérale</i>	0 Normal ou impossible car paralysie ou aphasie 1 Ataxie d'un membre 2 Ataxie pour 2 membres 9 <i>Amputation ou blocage articulaire</i>
8. Sensibilité (0-2) Étudier la sensation à la piqûre, ou le retrait après stimulation nociceptive si confus ou aphasique (bras jambe face tronc, bilatéral)	0 Normale. 1 Hypoesthésie ou aphasie ou stupeur 2 Déficit sévère à total
9. Langage (0-3) « Décrivez la scène suivante » « Donnez moi le nom de ces objets » « Lisez ces phrases » <i>Si troubles visuels, faire identifier des objets dans la main et faire répéter des mots</i> <i>Evaluer l'écriture chez le patient intubé</i>	0 Normal 1 Aphasie, mais communique 2 Communication quasi-impossible 3 Aphasie globale, mutisme, ou coma
10. Dysarthrie (0-2) « Répétez les mots suivants » y compris chez les aphasiques	0 Articulation normale 1 Compréhensible 2 Incompréhensible, anarthrie ou mutisme 9 <i>Intubation ou obstacle mécanique</i>
11. Extinction ou négligence Tester la sensibilité simultanée bilatérale Tester la perception dans les 2 champs visuels temporels simultanément Rechercher une anosognosie et une négligence visuo-spatiale	0 Pas d'extinction ou HLH complète (si pas d'extinction sensitive) et vice et versa ou aphasie et donne impression de percevoir 1 Extinction à une seule modalité 2 Extinction pluri-modale, ou négligence visuo-spatiale ou anosognosie
	SCORE TOTAL

Annexe 2

Imagerie par résonance magnétique de diffusion de l'encéphale de l'adulte : technique, résultats normaux et pathologiques. EMC Radiologie et imagerie médicale. 2015
Tisserand M et al



Imagerie par résonance magnétique de diffusion de l'encéphale chez l'adulte : technique, résultats normaux et pathologiques

M. Tisserand, C. Malherbe, C. Mellerio, M. Edjlali, O. Naggara, J.-F. Meder, C. Oppenheim

L'imagerie de diffusion, qui mesure les mouvements microscopiques des molécules d'eau, apporte des informations sur la physiopathologie des affections encéphaliques qui ne sont pas disponibles sur les séquences conventionnelles d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Le contraste des images de diffusion dépend des différences de mobilité des molécules d'eau plutôt que des modifications globales de la teneur en eau des tissus. Cette technique est très sensible à la détection de l'ischémie artérielle cérébrale et permet de distinguer l'ischémie cérébrale des pathologies d'origine non vasculaire chez des patients présentant un déficit neurologique focal d'apparition brutale. Son champ d'application dépasse aujourd'hui largement celui de la pathologie vasculaire. Intégrée aux autres séquences d'IRM, elle contribue très efficacement à la distinction entre abcès cérébral et tumeur nécrotique, entre kyste épidermoïde et kyste arachnoïdien. Technique véritablement quantitative, l'imagerie de diffusion est une source d'information supplémentaire pour la caractérisation des lésions tumorales et inflammatoires. Enfin, les données de l'imagerie de diffusion ont également une valeur pronostique.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Image de diffusion ; Encéphale

Plan

■ Introduction	1
■ Bases de l'imagerie de diffusion	2
Phénomène de diffusion	2
Principes physiques	2
Paramètres d'acquisition	3
Artefacts	3
Coefficient de diffusion apparent	4
Interprétation des images	4
Isotropie. Anisotropie	5
Tenseur de diffusion	6
L'imagerie de diffusion à haute résolution angulaire	6
■ Aspects normaux chez l'adulte	7
■ Applications cliniques	7
Pathologie vasculaire	8
Pathologie démyélinisante	11
Pathologie dégénérative	12
Pathologie infectieuse	12
Encéphalopathies toxiques et métaboliques	13
Tumeurs cérébrales	14
Traumatisme	16
Crise d'épilepsie	16

■ Quels progrès attendre en clinique ?	17
■ Conclusion	17

■ Introduction

L'imagerie de diffusion est devenue une séquence incontournable lors des protocoles d'exploration en imagerie de l'encéphale. Elle est en effet la seule technique d'imagerie s'intéressant à la quantification des mouvements microscopiques des molécules d'eau dans les tissus. Si cette technique doit son succès clinique initial à son excellent pouvoir de détection de l'ischémie, son champ d'application s'est aujourd'hui étendu à la plupart des lésions cérébrales. En complément des images anatomiques d'excellente qualité obtenues grâce aux séquences conventionnelles, l'imagerie de diffusion offre une approche physiopathologique des pathologies cérébrales. Une première partie de cet article est consacrée au rappel des principes physiques de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de diffusion, en insistant sur les différents paramètres d'acquisition d'images qu'il convient de maîtriser. Une attention particulière est portée aux cartes de coefficient de diffusion apparent (ADC), ainsi qu'à leur utilité pour l'interprétation. Les artefacts et pièges sont discutés. Dans un deuxième temps, nous détaillons et illustrons les applications cliniques.

■ Bases de l'imagerie de diffusion

Phénomène de diffusion

Lorsqu'on place deux liquides miscibles de couleur différente dans un tube, la surface de séparation devient floue et les liquides se mélangent. L'agitation thermique, liée à l'énergie cinétique des molécules dans le fluide, est responsable de choc entre les particules en suspension, et provoque leurs déplacements aléatoires dans l'espace, encore appelés « mouvements browniens ». Cette agitation, plus élevée dans les liquides que dans les solides, est directement liée à la température. En l'absence de barrières capables d'entraver les mouvements des molécules, la diffusion obéit à la loi de Fick qui s'applique à la diffusion libre : soit δm la masse d'un corps dissous dont la concentration observée est δc qui parcourt par diffusion pendant un temps δt la distance δx : $\delta m/\delta t = -DS \delta c/\delta x$ où S est la surface traversée, D le coefficient de diffusion qui s'exprime en m^2/s . D est un coefficient de proportionnalité qui ne dépend que de la nature du milieu. Dans le tissu cérébral, la diffusion des protons d'hydrogène dépend de la température mais elle est limitée par la présence d'obstacles (membrane des cellules, organites intracellulaires, macromolécules, etc.) que les molécules d'eau doivent contourner. Ainsi, la diffusion des protons d'hydrogène dans le tissu cérébral est 2 à 10 fois inférieure à celle observée dans l'eau pure et est plus forte dans le sens des fibres de la substance blanche. Le spin du proton modélise sa direction et son sens. Dans la suite de l'article, quand on évoque le mot spin, cela correspond au spin du proton d'hydrogène.

Principes physiques

Différentes séquences d'IRM sensibles à la diffusion ont été développées^[1]. Il s'agit de séquences sensibles aux mouvements aléatoires des protons de l'eau (et plus précisément des protons d'hydrogène) des tissus^[2]. Le principe de la technique repose sur l'évaluation de la diminution de l'amplitude du signal due aux mouvements de diffusion des molécules. L'effet de ces mouvements sur le signal en IRM est connu depuis plus d'un demi-siècle^[3]. Cette chute de signal existe sur toutes les séquences d'IRM mais elle est habituellement trop faible pour être détectée. Pour augmenter l'effet de la diffusion sur le signal IRM, il faut amplifier les hétérogénéités du champ magnétique B_0 de l'IRM (3 teslas par exemple) par l'introduction d'un gradient G , appelé gradient de diffusion.

En 1965, Stejskal et Tanner^[4] ont proposé une séquence permettant de mesurer la diffusion dans le cerveau : à partir d'une séquence d'écho de spin, après émission de la radiofréquence 90° , un premier gradient de diffusion est appliqué afin de contraindre chaque spin à avoir sa propre fréquence, dite de Larmor (pour information, $\omega_0 = \gamma ||B_0|| = 127,8 \text{ MHz}$ dans le cas d'une IRM 3T et des protons d'hydrogène, avec ω_0 la fréquence et γ le rapport gyromagnétique), en fonction de sa localisation spatiale. L'onde de radiofréquence de 180° permet d'inverser les déphasages, avant application d'un second gradient de diffusion, de même durée et amplitude que le premier^[1]. Ces gradients entraînent successivement un déphasage puis un rephasage des spins (Fig. 1). On peut schématiquement opposer deux situations, selon que les spins sont mobiles ou immobiles :

- spins immobiles : après application du gradient de déphasage, les spins immobiles sont parfaitement rephasés par le gradient de rephasage. Pour les spins immobiles, l'atténuation du signal (zones plus foncées sur l'image) est alors uniquement due aux hétérogénéités locales du champ magnétique ;
- spins mobiles : après application du premier gradient de déphasage, les protons mobiles (en raison des mouvements de diffusion) sont imparfaitement rephasés par le gradient de rephasage, ce qui se traduit sur l'image par une atténuation du signal.

Ainsi, grâce aux gradients de diffusion, l'atténuation du signal est le reflet du mouvement des molécules d'eau. Elle est fonction à la fois de l'amplitude des gradients, du temps entre les deux gradients de diffusion (Δ), du temps d'application des gradients (ou

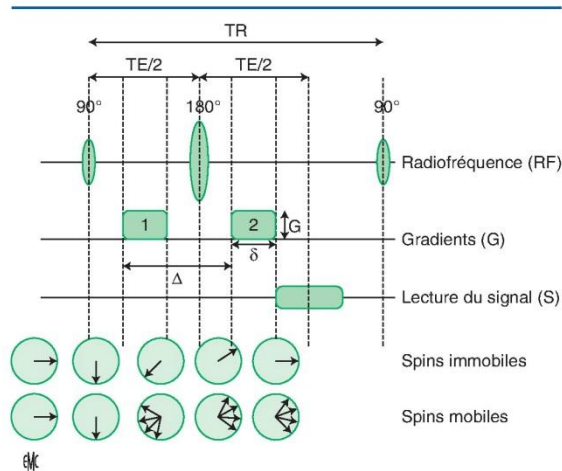


Figure 1. Diagramme de la séquence de diffusion proposée par Stejskal-Tanner. Équation de Stejskal-Tanner : $b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$. Des gradients de diffusion bipolaires (1, 2) sont appliqués de façon symétrique de part et d'autre de l'onde de radiofréquence de 180° d'une séquence en écho de spin. La pondération en diffusion est une fonction d'un facteur d'atténuation b , qui dépend de la durée d'application des gradients de diffusion (δ), de l'amplitude des gradients (G), et de l'intervalle de temps entre les gradients de diffusion (Δ). La durée d'application des gradients et l'intervalle de temps entre les gradients déterminent le temps pendant lequel sont étudiés les mouvements de diffusion ou temps de diffusion $t_{diff} = \Delta - \delta/3$.

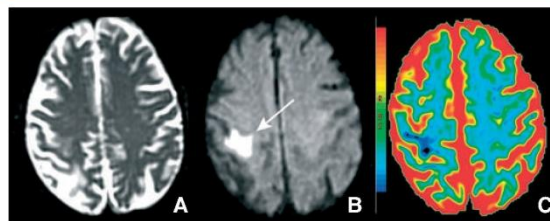


Figure 2. Image de diffusion. À partir d'une séquence en *echo planar* en écho de spin pondérée en T2 avec $b=0 \text{ s/mm}^2$ (A), l'application des gradients de diffusion (B) ($b=1000 \text{ s/mm}^2$) permet d'obtenir des images dites pondérées en diffusion. Sur ces images, les milieux dans lesquels les mouvements des molécules d'eau sont amples (par exemple liquide cérébrospinal [LCS]) sont en hyposignal alors que la chute de signal est moindre au sein de la lésion ischémique aiguë (flèche) car les mouvements de diffusion sont restreints. À partir de ces images, on peut calculer en chaque pixel, ou au sein de régions d'intérêt, la valeur de l'ADC (C) selon la formule $S/S_0 = e^{-b \cdot ADC}$. S : signal mesuré après application des gradients de diffusion ; S_0 : signal sans gradient de diffusion ; $b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$. Avec les conventions utilisées (cf. échelle de couleur), les milieux dans lesquels les mouvements des molécules d'eau sont importants (LCS) ont un ADC élevé et apparaissent en rouge orangé alors que les milieux dans lesquels les mouvements de diffusion sont restreints apparaissent en bleu.

temps de diffusion δ) et du coefficient de diffusion D . Pour une séquence comportant un seul écho, l'atténuation du signal (SA) pour un temps d'écho donné s'exprime selon la loi exponentielle suivante : $SA = \exp^{-bD}$ où b , appelé facteur d'atténuation, est une constante qui dépend des caractéristiques des gradients de diffusion selon $b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$, avec $\gamma/2\pi = 42,6 \text{ MHz/T}$ le rapport gyromagnétique du proton d'hydrogène^[4]. Ainsi, la pondération en diffusion d'une séquence dépend de la valeur du coefficient b . Plus b est élevé, plus la séquence est pondérée en diffusion (Fig. 2). Ainsi, une pondération en diffusion plus

importante peut être obtenue de plusieurs façons : augmentation de l'amplitude des gradients de diffusion (G), augmentation du temps de diffusion, c'est-à-dire de la durée d'application des gradients (δ) ou de l'intervalle entre les gradients (Δ). Les valeurs du facteur d'atténuation b habituellement utilisées en clinique varient entre 300 et 1200 s/mm². Des valeurs de b plus élevées étaient, jusqu'à il y a peu, difficiles à obtenir sur des IRM cliniques car l'amplitude maximale des gradients était généralement limitée à 40 mT/m. L'allongement de l'intervalle entre les gradients ou de leur durée entraînerait une perte de signal du fait de l'allongement du temps d'écho [TE]. Aujourd'hui, les constructeurs proposent des équipements avec des gradients plus puissants, ce qui permet d'augmenter la valeur du facteur b , donc la pondération en diffusion tout en conservant un rapport signal sur bruit satisfaisant.

Paramètres d'acquisition

Pour une utilisation clinique, il est essentiel de limiter les mouvements macroscopiques du patient pour mesurer des déplacements microscopiques. Cela est obtenu au moyen de séquence rapide en *echo planar* (acquisition de l'ensemble du plan de Fourier en un seul temps de répétition [TR]) qui permet l'acquisition de l'ensemble de l'encéphale en moins de dix secondes. Le train d'écho (TE) doit rester relativement court (80 ms) pour éviter la décroissance du signal en T2. Le meilleur compromis pour l'étude de l'encéphale chez l'adulte sur une IRM à 1,5 tesla semble être l'application de gradients de diffusion dans trois directions orthogonales de l'espace (x , y , z), et de deux valeurs de b ($b=0-1000$ s/mm²) (Fig. 2). Certaines équipes préfèrent utiliser plus de deux valeurs de b , avec des valeurs intermédiaires, ce qui fiabiliserait la quantification de la diffusion (cf. infra). D'autres préconisent l'utilisation d'une séquence *fluid attenuated inversion recovery* (Flair) *echo planar* pour éliminer le signal du liquide cérébrospinal (LCS) [5].

Artefacts

De nombreux artefacts existent sur les images de diffusion utilisant les séquences *single shot* en *echo planar imaging* (EPI) [6]. L'IRM repose sur l'hypothèse que la fréquence des spins dépend uniquement du champ statique et des gradients appliqués. L'effet d'un gradient G appliqué pendant un temps τ peut être résumé par un déphasage du signal qui dépend de sa position dans l'image. Le problème de la localisation du signal réside dans le fait que la fréquence et, par conséquent, la phase du signal observé dépendent aussi d'autres mécanismes, ceci est d'autant plus vrai pour les séquences rapides telles que l'EPI. Cela est à l'origine des principaux artefacts de l'IRM [7].

Courants de Foucault

Il s'agit de courants électriques induits par les changements rapides de champ magnétique. Ils s'opposent au champ des gradients de diffusion, les dégradent et entraînent une distorsion de l'image qu'il faut corriger en particulier pour quantifier l'anisotropie.

Susceptibilité magnétique

L'imagerie échoplanaire est sensible aux artefacts de susceptibilité magnétique. Ces artefacts sont causés par la création locale d'un gradient de champ magnétique intrinsèque à l'interface entre deux tissus ayant des susceptibilités magnétiques différentes, comme par exemple aux interfaces entre des structures aériques et cérébrales : régions proches de la base du crâne, en arrière des sinus frontaux et à proximité des mastoïdes (Fig. 3A). Ce sont les différences de susceptibilité magnétique des tissus qui engendrent une fréquence de précession différente. Ces artefacts prédominent dans le sens du codage de phase et provoquent des distorsions. Une diminution de la taille des voxels ou une augmentation du temps de lecture augmentent les distorsions. Plusieurs solutions sont proposées pour réduire ces artefacts, telles que les séquences en *single shot fast spin echo* (moins sensibles aux

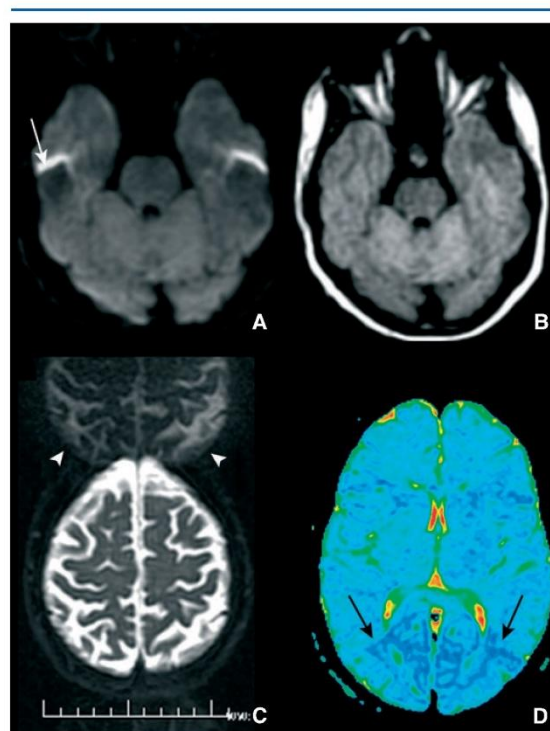


Figure 3.

A, B. Artefact de susceptibilité magnétique. Imagerie de diffusion acquise avec des séquences en *echo planar* (A) puis en séquence rapide avec la technique PROPELLER (B). Les artefacts de susceptibilité magnétique (flèche) sont moins marqués en séquence PROPELLER.
C, D. Images fantômes. Sur l'image en *echo planar* T2 (C) ($b=0$ s/mm²), les images fantômes sont visibles dans la direction de codage de phase (antéropostérieur) (têtes de flèches). Ces artefacts entraînent des erreurs de calcul sur la carte de l'ADC (D) (flèches).

susceptibilités magnétiques grâce au rephasage à 180°), les séquences *periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction* (PROPELLER) (Fig. 3B), l'acquisition de la *field map* pour corriger des distorsions a posteriori de l'acquisition, ou encore les séquences en opposition de phase.

Fantômes en N/2

En imagerie échoplanaire, ces artefacts apparaissent lorsqu'il existe des différences entre les lignes paires et impaires du plan de Fourier. Les images fantômes sont décalées de la moitié du champ de vue (*field of view* [FOV]) dans la direction du codage de phase. Elles entraînent également des artefacts sur la carte de l'ADC (Fig. 3C, 3D). Une meilleure homogénéité des gradients et du champ principal, une réduction des courants de Foucault, l'augmentation de la valeur de b , ou un champ de vue plus large permettent de réduire ces artefacts.

Déplacements chimiques

Il s'agit d'un artefact dû à la différence de résonance de fréquence entre l'eau et la graisse qui provoque un hypersignal. Contrairement aux séquences classiques en écho de spin pour lesquelles ces artefacts surviennent dans le sens du codage en fréquence, ces artefacts se produisent dans le sens du codage de phase en *echo planar*. Ils y sont par ailleurs plus marqués qu'en écho de spin. Pour supprimer cet effet, il suffit d'acquérir des images où la graisse est saturée.

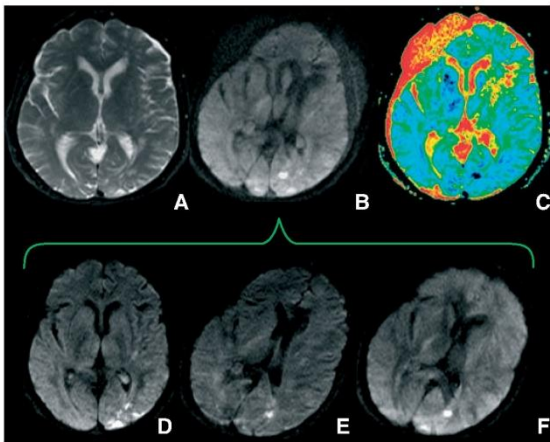


Figure 4. Artefacts de mouvements. Un mouvement important entraîne des artefacts sur les images reconstruites, en particulier sur les images isotropes (moyennage des différentes directions) et sur la cartographie de l'ADC. T2 : $b = 0$ (A). Diffusion = image moyennée (B). ADC (C). Direction 1 (D). Direction 2 (E). Direction 3 (F).

Mouvements

Ils peuvent être d'origines multiples : mouvements de la tête ou respiratoires, battements cardiaques ou de LCS, ou vibrations du lit (courant en IRM de diffusion et augmentant avec la force des gradients et la valeur du b). Bien que l'imagerie échoplanaire soit peu sensible aux mouvements du fait de la rapidité de l'acquisition de chaque image, un mouvement important entraîne un artefact sur les images reconstruites, en particulier sur les images isotropes ou la cartographie du coefficient de diffusion (Fig. 4). Aujourd'hui, les constructeurs ont beaucoup amélioré la correction de mouvement, mais en cas de doute, il peut être intéressant d'analyser les images brutes, unidirectionnelles (Fig. 5).

Coefficient de diffusion apparent

L'application de gradients de diffusion d'intensité croissante (augmentation du facteur b) permet d'obtenir des images qui sont de plus en plus pondérées en diffusion. Les images dites « pondérées en diffusion » sont des images d'écho de spin dont le signal est atténué par les mouvements de diffusion. Sur ces images, les zones dans lesquelles les mouvements de diffusion sont importants (LCS, par exemple) sont fortement atténuées et apparaissent hypo-intenses ou noires. En revanche, le signal des zones dans lesquelles les mouvements de diffusion sont restreints (ischémie aiguë par exemple) est moins atténué. Ces régions apparaissent donc hyperintenses (ou blanches) sur les images pondérées en diffusion. Sur les images pondérées en diffusion, l'intensité du signal dépend non seulement des phénomènes de diffusions mais aussi des paramètres T1, T2 et de la densité protonique des tissus. À partir de deux images acquises avec des pondérations différentes (facteurs b différents), il est possible de calculer un ADC, en chaque voxel. En effet, quand les gradients G_1 et G_2 de diffusion sont appliqués, le signal des images obtenues S_1 et S_2 devient $S_1 = S_0 \exp^{-b_1 D}$, $S_2 = S_0 \exp^{-b_2 D}$. Il est alors possible d'en déduire la valeur du coefficient de diffusion D , grâce au rapport des images : $S_1/S_2 = e^{-b_1 D}/e^{-b_2 D}$, d'où $\ln(S_1/S_2) = D(b_2 - b_1)$. D est alors la pente de la droite de $\ln(S_1/S_2)$ en fonction de b . Pour une plus grande précision de calcul, plusieurs images pondérées en diffusion peuvent être acquises avec différentes valeurs de b et le coefficient de diffusion du voxel étudié s'obtient par régression linéaire. Ce calcul voxel par voxel permet d'obtenir des cartes de l'ADC (Fig. 2). Le terme « coefficient de diffusion apparent » est habituellement utilisé pour l'étude de la diffusion dans des milieux biologiques,

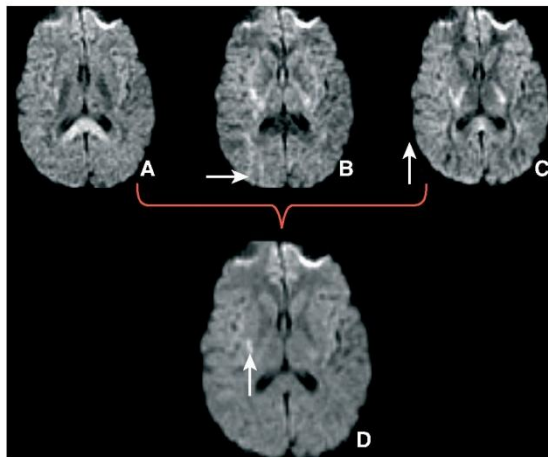


Figure 5. Image isotrope. L'application sélective des gradients de diffusion (flèches) dans une direction transversale (droite-gauche) étudie les mouvements de diffusion dans cette direction. Ainsi, le corps calleux est hypo-intense, car les mouvements de diffusion sont importants le long des fibres de substance blanche, orientées de droite à gauche. En revanche, si l'on applique les gradients de diffusion dans un axe antéropostérieur, le corps calleux apparaîtra en hypersignal puisque les fibres myélinisées du corps calleux sont un obstacle à la diffusion, mesurée dans la direction antéropostérieure. Ces hypersignaux sont dus à l'orientation préférentielle des mouvements de diffusion dans l'espace, ou anisotropie, et ne sont pas présents sur toutes les images. Le « moyennage » du signal de chacune des images permet d'obtenir une image plus homogène, sans effet d'anisotropie, appelée image isotrope. Sur cette image, seuls persistent les hypersignaux présents sur les trois images, c'est-à-dire ceux qui sont dus à une diminution des mouvements de diffusion dans toutes les directions de l'espace. Ici, la lésion ischémique récente (flèche, D) est visible sur l'image isotrope alors qu'elle était difficilement différenciable des hypersignaux d'anisotropie sur les images obtenues par application sélective des gradients de diffusion. Gradients supérieurs-inférieurs (A). Droite-gauche (B). Antéropostérieur (C). Diffusion isotrope (D).

alors que celui de coefficient de diffusion (D) est réservé aux liquides purs. Il est important de souligner que l'imagerie de diffusion est une méthode quantitative qui permet de mesurer un véritable paramètre physique. En théorie, le calcul d'ADC permettrait de s'affranchir des conditions expérimentales puisqu'il ne dépendrait ni de la séquence utilisée, ni de l'amplitude du champ magnétique principal. Des études ont cependant démontré que les paramètres utilisés influençaient les valeurs obtenues d'ADC^[5]. En pratique clinique, les cartes d'ADC peuvent être analysées de façon qualitative. En effet, lorsque les variations d'ADC sont franches, elles sont visuellement apparentes sur les cartographies couleur ou en échelle de gris. Une analyse semi-quantitative permet de renseigner sur l'importance de ces variations. Le plus simple consiste à positionner une ou plusieurs régions d'intérêts sur la lésion et à comparer les valeurs par rapport à une zone saine en miroir (Fig. 6) si la lésion est unilatérale ou à une zone saine homolatérale en cas de lésions bilatérales. Des travaux ont en effet montré l'absence de variation droite/gauche des valeurs d'ADC^[8].

Interprétation des images

L'interprétation des images pondérées en diffusion n'est pas toujours simple^[9]. En effet, le signal des images de diffusion dépend principalement de deux facteurs : le degré d'intensité en pondération T2, et le degré de diffusion du milieu. Un allongement du T2 peut donc se traduire par un hypersignal sur la séquence de diffusion sans pour autant qu'il existe de

baisse d'ADC : c'est l'effet T2-shine-through des Anglo-Saxons [10,11] (Fig. 7A à 7C). Inversement, l'effet T2 peut se traduire par un hyposignal sur la séquence de diffusion (effet T2-dark-through) en cas de lésion hypo-intense en T2, malgré une baisse de l'ADC (Fig. 7D à 7H). Enfin, une lésion peut apparaître iso-intense en diffusion alors que la diffusion est modifiée (Fig. 8). Cette situation se rencontre lorsqu'il se produit un équilibre entre la composante hyperintense liée à l'effet T2 et la chute du signal liée à une augmentation de la diffusion : effet T2-wash-out [11]. Ces différentes situations soulignent les pièges potentiels d'interprétation si l'analyse du signal est basée sur les seules images pondérées en diffusion. Ainsi, le calcul d'ADC permet de s'affranchir de cet « effet T2 » et d'obtenir une information « pure » sur la diffusion. Ce calcul doit être systématique. Il est d'autant plus important lorsqu'il existe des modifications importantes du signal (hyper- ou hyposignal) sur les séquences dites « pondérées en T2 » (Flair ou écho de spin rapide T2) pour éviter les erreurs d'interprétation (Fig. 7, 8) [9].

Isotropie. Anisotropie

L'équation simple de l'atténuation du signal (SA) : $SA = e^{-bADC}$ suffit pour décrire les propriétés de diffusion d'un milieu à

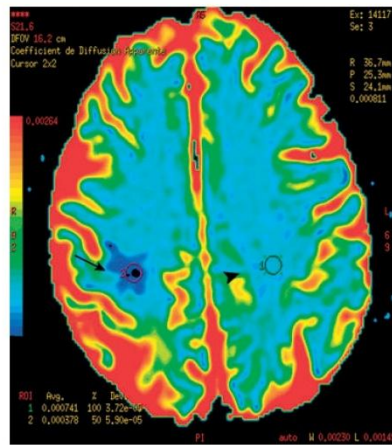


Figure 6. Carte de l'ADC. Les valeurs d'ADC peuvent être obtenues au sein de régions d'intérêt. Ici, l'ADC mesuré au sein de la lésion ischémique (ADC_2 : $0,35 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$, flèche) est fortement diminué par rapport aux valeurs normales attendues dans la substance blanche, avec une baisse de 50 % par rapport à l'ADC mesuré dans l'hémisphère controlatéral (ADC_1 : $0,7 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$, tête de flèche) : $rADC = ADC_2/ADC_1 = 50 \%$.

condition qu'il soit isotrope, c'est-à-dire que les mouvements de diffusion soient identiques dans toutes les directions de l'espace. Un milieu homogène, telle l'eau pure, est isotrope. Le tissu cérébral est hétérogène en raison de la présence de nombreux obstacles au déplacement des molécules d'eau : membranes cellulaires, fibres myélinisées de la substance blanche (Fig. 9). Dans le cerveau, la diffusion dépend de l'orientation des fibres nerveuses et est dite « anisotrope ». Les molécules d'eau qui se déplacent perpendiculairement aux axones myélinisés de la substance blanche ont des mouvements plus lents que les molécules d'eau qui se déplacent parallèlement aux fibres de myéline (Fig. 9). Ainsi, le signal en IRM varie en fonction de la direction dans laquelle on

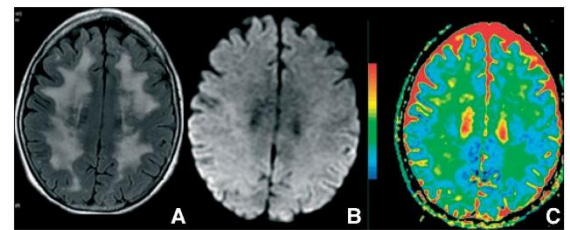


Figure 8. Effet T2-wash-out. Ces lésions de la substance blanche provoquent un équilibre entre la composante hyperintense liée à l'effet T2 (hypersignal, flair [A]) et la chute du signal liée à une augmentation de la diffusion. Ainsi, seul le calcul de l'ADC (C) permet de déceler les anomalies de la diffusion, masquées sur la séquence b1000 de la diffusion (B).

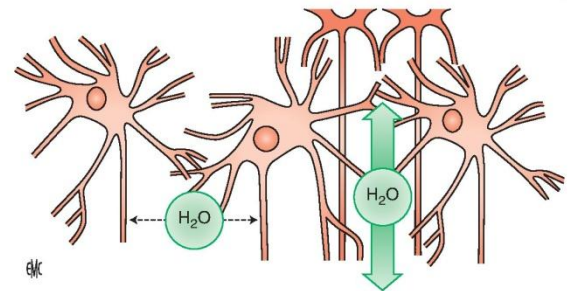


Figure 9. Obstacles aux mouvements des molécules d'eau. Les mouvements des molécules d'eau sont limités par la présence de membranes cellulaires et de macromolécules intracellulaires. L'amplitude de ces mouvements dépend de l'orientation des fibres myélinisées. Les contraintes à la diffusion des molécules imposées par l'hétérogénéité du tissu cérébral varient en fonction de la direction des fibres et l'on parle de diffusion anisotrope.

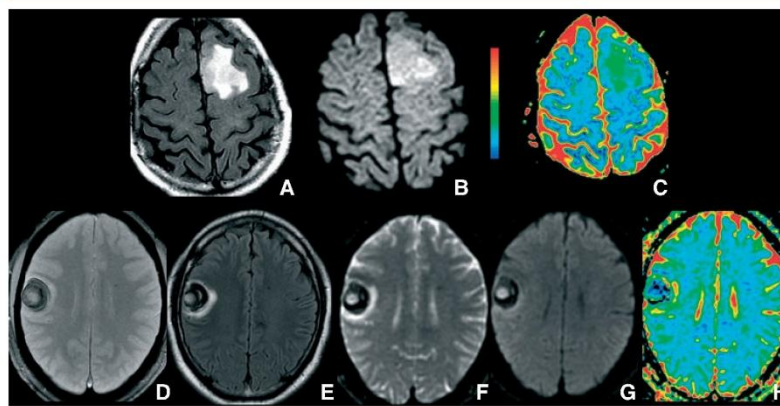


Figure 7.

A à C. Effet T2-shine through. Lésion tumorale frontale gauche en hypersignal franc en séquence flair (A). La lésion est en hypersignal en séquence pondérée en diffusion ($b=1000$) (B), malgré une augmentation de l'ADC (C). L'hypersignal visible en séquence pondérée en diffusion s'explique par l'allongement du temps de relaxation T2. Cet exemple illustre le fait que la séquence diffusion est à la fois pondérée en diffusion et en T2.

D à H. Effet T2-dark-through. Lésion hémorragique hémisphérique droite en hyposignal en T2 ($b=0$) (F) à sa périphérie avec un hypersignal central. L'hypersignal persiste en diffusion (G) malgré une baisse de l'ADC (H). T2* (D). Flair (E).

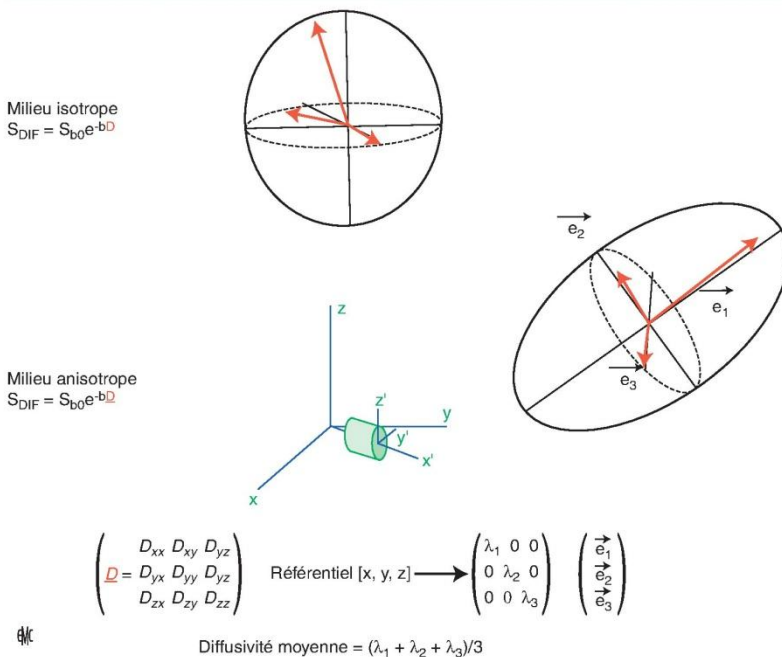


Figure 10. Tenseur de diffusion. La diffusion des molécules est représentée par une sphère pour un voxel isotrope, par un ellipsoïde pour les voxels anisotropes. Elle est caractérisée par un objet mathématique, le tenseur de diffusion, ou matrice 3×3 symétrique, qui comporte six éléments indépendants. Dans un milieu isotrope, tous les éléments sont identiques et le signal peut s'écrire $S_{DIF} = S_{b0} e^{-bD}$. Dans un milieu anisotrope, il faut mesurer le signal dans au moins six directions pour connaître cette matrice. Les mesures étant réalisées dans le référentiel x, y, z de l'IRM, il faut ensuite effectuer un changement de repère pour se placer dans le référentiel du tissu (diagonalisation de la matrice). On obtient alors la direction des vecteurs propres, ainsi que leur amplitude, $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$. On peut ensuite obtenir des mesures de diffusivité moyenne ainsi que des index d'anisotropie.

mesure les mouvements de diffusion, c'est-à-dire de la direction dans laquelle on applique les gradients de diffusion. En pratique, les gradients de diffusion sont appliqués sélectivement selon un axe donné, ce qui permet une mesure des mouvements de diffusion dans cette direction. Si on modifie la direction des gradients de diffusion, le signal se modifie en fonction de la direction des fibres de myéline (Fig. 5). L'anisotropie de la substance blanche est donc à l'origine d'hypersignaux sur les images pondérées en diffusion, qui peuvent être confondus avec des lésions ischémiques aiguës, elles aussi en hypersignal. En pathologie ischémique aiguë, la technique la plus utilisée, pour s'affranchir des hypersignaux liés aux effets d'anisotropie, consiste à calculer une image dite « isotrope » (Fig. 5). Celle-ci est habituellement obtenue par une moyenne géométrique du signal des images de diffusion après application sélective des gradients dans trois (ou plus) directions principales, xx', yy', zz' . L'image est relativement homogène, c'est-à-dire sans effet d'anisotropie, avec un très faible contraste entre les substances grise et blanche, ce qui permet de visualiser les modifications locales des propriétés de la diffusion isotrope, telles que celles observées en cas d'accident ischémique aigu (Fig. 5).

Tenseur de diffusion

L'imagerie en tenseur de diffusion [12] est une technique de diffusion dans laquelle les gradients de diffusion sont appliqués successivement dans au moins six directions de l'espace, et non plus seulement dans les trois directions xx', yy' et zz' . Contrairement aux images de diffusion habituellement utilisées dans l'ischémie aiguë pour lesquelles on souhaite éliminer les effets d'anisotropie (Fig. 5), l'imagerie en tenseur de diffusion permet de visualiser la direction des fibres de substance blanche [13,14]. Le tenseur de diffusion permet une description complète des propriétés de diffusion d'un volume (Fig. 10). Il permet de déterminer non seulement l'amplitude, mais également la direction des mouvements de diffusion, donc la direction des faisceaux de substance blanche. En fait, la relation $SA = e^{-bD}$ n'est vraie que dans un milieu dans lequel la diffusion est parfaitement isotrope. Ainsi, l'ADC, calculé habituellement à partir de trois acquisitions de diffusion orthogonale, correspond à une approximation de l'ADC. Les acquisitions dites « en tenseur de diffusion » permettent un

calcul plus fiable de l'ADC (ou diffusivité moyenne) sous l'hypothèse d'un modèle de diffusion gaussien. Le phénomène de diffusion est tridimensionnel. Le coefficient D de la relation 1 est alors remplacé par un tenseur d'ordre 2, ou matrice 3×3 :

$$[D] = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

où D_{xx}, D_{yy} , et D_{zz} correspondent aux coefficients de diffusion dans les directions principales x, y et z . La matrice est symétrique ($D_{xy} = D_{yx}, D_{zx} = D_{xz}$ et $D_{zy} = D_{yz}$). Ainsi, il suffit d'appliquer au minimum les gradients de diffusion dans six directions pour déterminer le tenseur de diffusion (Fig. 10). Cependant, l'échantillonnage du signal dans un plus grand nombre de directions permet une mesure plus précise des mouvements de diffusion dans l'espace, c'est-à-dire un calcul plus précis du tenseur de diffusion. Nombre d'indices d'anisotropie peuvent être calculés à partir des valeurs brutes associées au tenseur de diffusion. Un indice d'anisotropie caractérise le manque d'uniformité du phénomène de diffusion dans les différentes directions de l'espace. Une anisotropie égale à 1 signifie que le tissu a une structure à orientation unique. En revanche, une anisotropie égale à 0 correspond à un manque total d'orientation (tissu isotrope, tel que le LCS) (Fig. 11). La principale limite du tenseur de diffusion est qu'il ne permet pas de prendre en compte les croisements de fibres de la substance blanche au sein d'un même voxel. En effet, en cas de croisement, le tenseur est isotrope ou oblate. Afin de distinguer les croisements, l'imagerie de diffusion à haute résolution angulaire (*high angular resolution diffusion* [HARDI]) a été développée [15].

L'imagerie de diffusion à haute résolution angulaire

Il existe deux types d'approches en diffusion HARDI, celle qui repose sur l'imagerie de l'espace Q et celle qui repose sur le *single shell imaging*. Au sein de cette deuxième approche, on distingue les techniques avec et sans modèle mathématique sous-jacent. Il faut noter que pour utiliser ces méthodes, un minimum de 30 à 50 directions de diffusion doivent être acquises pour un sujet.

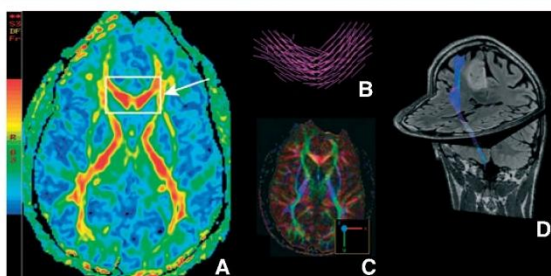


Figure 11. Représentation des données d'anisotropie.

A. Les index d'anisotropie peuvent être obtenus sous la forme de cartes d'anisotropie (ici, anisotropie fractionnelle). Sur ces cartes, les structures fortement anisotropes telles que le corps calleux, sont codées en rouge, et les structures faiblement anisotropes sont codées en bleu (cortex).

B. Chaque cylindre représente l'orientation principale des mouvements de diffusion dans le genou du corps calleux.

C. Codage couleur de la direction principale des mouvements de diffusion. Les fibres du corps calleux sont codées en rouge (direction droite-gauche), alors que les fibres du faisceau corticospinal sont codées en bleu (direction supéro-inférieure). En connectant une information obtenue en chacun des voxels, on peut obtenir une représentation tridimensionnelle des mouvements de diffusion et en déduire une imagerie des faisceaux de fibres de substance blanche ou « tractographie ».

D. Tumeur frontale droite avec tractographie du faisceau corticospinal.

Approches avec modèles

Plusieurs méthodes existent. Le modèle multi-tensoriel^[16] est une extension du tenseur de diffusion. Le modèle le plus utilisé en recherche est le modèle Ball and Stick^[17] proposé dans le logiciel FMRIB Software Library (FSL) (www.fmrib.ox.ac.uk/) et qui repose sur un modèle probabiliste de la direction des fibres au sein d'un voxel. La principale limite à l'utilisation de cette technique en routine clinique est la durée de traitement des données qui nécessite environ 20 heures.

Approches sans modèle

Les méthodes sans modèle de diffusion reposent sur l'analyse de l'espace Q de Fourier. À partir de cette notion, Weeden et al.^[18] ont proposé le modèle d'imagerie du spectre de diffusion (DSI) qui permet une bonne analyse des croisements de fibres de la substance blanche, mais un temps d'acquisition de 40 heures pour un sujet pour un échantillon de 5000 points de l'espace Q. Tuch et al.^[16] ont proposé le Q-ball numérique qui repose sur l'échantillonnage sur une sphère de l'espace Q. Néanmoins, afin d'être mathématiquement stable, cette méthode nécessite au moins 200 directions de diffusion et un b supérieur à 3000 s/mm^2 . Descoteaux et al.^[19] ont proposé un modèle du Q-ball analytique qui repose sur les harmoniques sphériques. L'avantage de cette méthode par rapport au modèle de Q-Ball numérique^[16] est que, pour des résultats similaires, le temps d'analyse est beaucoup plus rapide que dans le cas analytique ($< 10 \text{ min}$ pour 50 directions de diffusion). Aujourd'hui les recherches portent sur les modèles hybrides qui visent à échantillonner intelligemment l'espace Q avec peu de points^[20].

■ Aspects normaux chez l'adulte

La substance grise sur les images isotropes de diffusion est généralement hyperintense par rapport à la substance blanche car la séquence est pondérée en T2. En revanche, l'ADC de la substance blanche ($0,77 \pm 0,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) est semblable à celui de la substance grise ($0,76 \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) chez l'adulte. L'ADC est élevé dans le LCS (environ $3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). L'ADC évolue avec l'âge avec une diminution entre 3 et 20 ans, une stabilisation à l'âge adulte puis une augmentation modérée après l'âge de 50 ans^[21]. Des hypersignaux discrets sur les images de diffusion isotropes sont souvent visibles dans le bras postérieur des

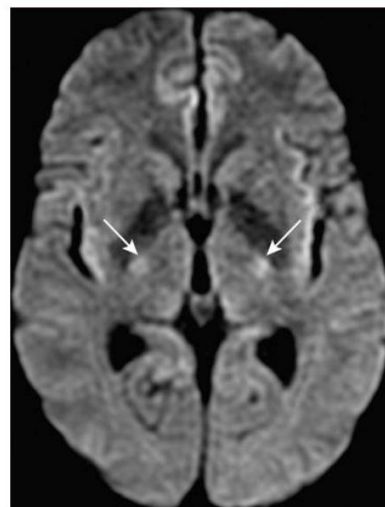


Figure 12. Artefact d'anisotropie. Les hypersignaux sur les images de diffusion sont souvent visibles dans les bras postérieurs des capsules internes (flèches). Ils sont en partie dus à la correction imparfaite des effets d'anisotropie lors du moyennage des images unidirectionnelles.

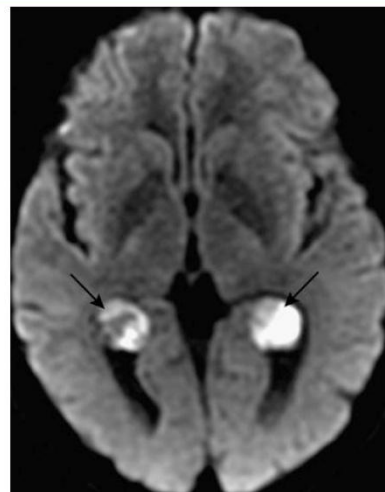


Figure 13. Kystes des plexus choroïdes. Hypersignaux avec baisse du coefficient de diffusion apparent (non illustrée) en rapport avec des kystes des plexus choroïdes (flèches).

capsules internes, le long du faisceau corticospinal, et au niveau de la décussation des pédoncules cérébelleux supérieurs (Fig. 12). Les plexus choroïdes sont parfois en franc hypersignal sur les images de diffusion, avec un ADC plus bas que celui du LCS (Fig. 13). Cet hypersignal est dû à la présence de kystes xanthogranulomateux, de contenu gélatineux.

■ Applications cliniques

L'imagerie de diffusion est désormais une séquence incontournable dans le protocole d'exploration encéphalique. L'intérêt clinique de l'imagerie de diffusion est aujourd'hui validé pour certaines indications telles que le diagnostic d'ischémie cérébrale, distinction entre abcès et tumeur nécrosée, diagnostic

différentiel entre kyste arachnoïdien et kyste épidermoïde ; mais d'autres pathologies sont encore en cours d'évaluation (pathologie inflammatoire, tumorale).

Pathologie vasculaire

Accident ischémique artériel

Phase aiguë

Les lésions ischémiques aiguës apparaissent en hypersignal sur les images pondérées en diffusion avec une baisse d'ADC. La chute brutale du débit sanguin cérébral provoquerait un

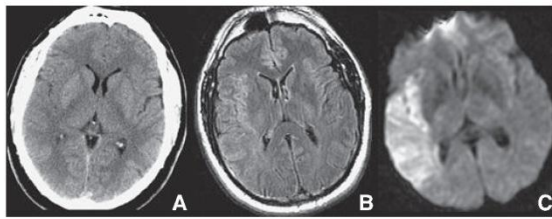


Figure 14. Accident ischémique artériel aigu. TDM effectuée deux heures (A) après la survenue d'un déficit de l'hémicorps gauche. Discret effacement du ruban cortical dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne droite. En flair (B), hypersignal dans ce même territoire. L'hypersignal est plus franc et plus étendu en diffusion (C).

dysfonctionnement de la pompe Na/K-adénosine triphosphate (ATP)-dépendante, qui entraînerait un transfert d'eau du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire (œdème cytotoxique). Cette redistribution de l'eau entraînerait l'hypersignal sur les images de diffusion observées dans les accidents ischémiques aigus d'origine artérielle. Ces anomalies sont présentes avant la fin de la première heure chez l'homme alors qu'il n'existe pas encore d'anomalie sur le scanner ou les séquences conventionnelles. L'imagerie de diffusion est actuellement la technique la plus sensible pour confirmer le diagnostic d'accident ischémique d'origine artérielle (Fig. 14) [22]. Chez les patients adressés pour une suspicion d'accident ischémique, la plupart des études rapportent une excellente sensibilité et spécificité (>90 %) de l'association hypersignal en imagerie de diffusion et baisse d'ADC pour le diagnostic d'accident ischémique aigu d'origine artérielle [22] (Fig. 15). La reproductibilité interobservateur et intraobservateur est par ailleurs excellente [23]. En cas de déficit neurologique brutal, l'imagerie de diffusion permet de différencier les accidents ischémiques artériels d'autres pathologies simulant un accident ischémique (Fig. 16).

Toutefois, des images de diffusion faussement négatives peuvent exister, en particulier si l'imagerie est effectuée précocement (< 24 h), pour de petites lacunes ischémiques localisées dans le tronc cérébral [24]. Bien que très spécifique d'ischémie artérielle, l'association hypersignal en diffusion et baisse d'ADC peut également s'observer dans d'autres pathologies (cf. ischémie veineuse, tumeur, abcès, hématome). Il convient donc, avant de conclure à une ischémie d'origine artérielle, de confronter les données de l'imagerie de diffusion aux informations apportées par les autres séquences.

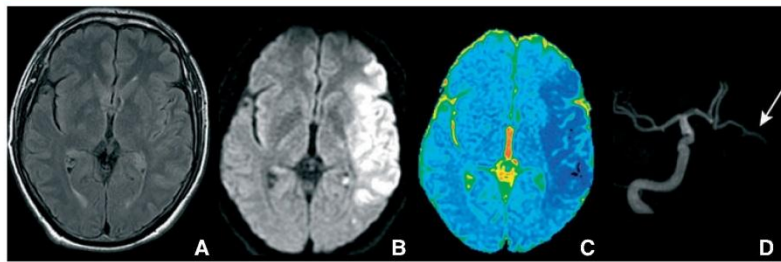


Figure 15. Accident ischémique artériel aigu. Déficit brutal de l'hémicorps droit. Imagerie par résonance magnétique effectuée trois heures après la survenue du déficit. En séquence flair (A), discret hypersignal dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne gauche, beaucoup plus franc sur la séquence pondérée en diffusion (B), avec baisse de l'ADC (C) (en bleu) dans la région correspondante. L'ARM (D) montre une occlusion distale de l'artère cérébrale moyenne gauche (flèche) et une occlusion de l'artère carotide interne gauche.

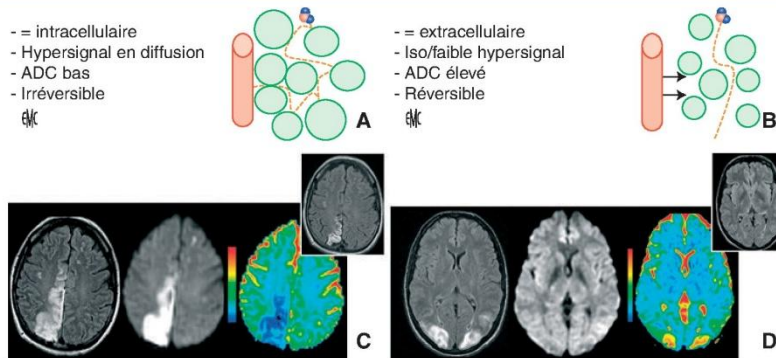


Figure 16.

A, B. Œdèmes cytotoxique (A) et vasogénique (B) en diffusion. L'imagerie de diffusion permet de distinguer deux types d'œdèmes : l'œdème cytotoxique ou l'œdème intracellulaire qui traduit un gonflement des cellules suite à un transfert d'eau du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire (A). La réduction de la mobilité des molécules d'eau et la baisse de l'ADC seraient dues à la restriction de l'espace extracellulaire, frein aux mouvements libres des molécules d'eau du secteur extracellulaire. Cet œdème est fréquemment irréversible.

C. Accident ischémique artériel avec séquelle parenchymateuse (cartouche). L'œdème vasogénique ou extracellulaire est en iso- ou faible hypersignal en séquence pondérée en diffusion. L'ADC est élevé, traduisant une augmentation de la mobilité des molécules d'eau dans le secteur extracellulaire. Cet œdème est habituellement réversible en cas de traitement approprié.

D. Œdème vasogénique bilatéral observé dans le cadre d'une leucoencéphalopathie postérieure associée à une éclampsie. Cet œdème est réversible avec restitution ad integrum sur l'imagerie de contrôle (cartouche).

En cas d'accident ischémique aigu, les lésions sont évidentes sur les images de diffusion (Fig. 17). Les informations sur le nombre, la taille et la topographie des lésions permettent, dans certains cas, d'orienter rapidement le bilan étiologique : embolie d'origine cardiaque, par exemple, en cas de lésions multiples localisées dans des territoires artériels distincts, lésions jonctionnelles en cas de sténose serrée des artères intracrâniennes (Fig. 17) ou extracrâniennes. L'étendue des anomalies en diffusion dans les six premières heures a par ailleurs une valeur pronostique de la taille finale de l'infarctus et du pronostic fonctionnel^[25,26] (Fig. 14). Les anomalies en diffusion sont considérées comme un marqueur de la nécrose irréversible, leur quantification pourrait permettre de sélectionner les patients avant une thrombolyse^[27]. Cependant, plusieurs études ont montré que les lésions en diffusion peuvent régresser^[28,29]. Les séquences de diffusion permettent de distinguer les volumineuses lésions cortico-sous-corticales, volontiers d'origine thromboembolique (Fig. 14, 15), des petites lésions profondes dues à une atteinte des petits vaisseaux (Fig. 18). En confirmant l'origine ischémique du déficit et l'étendue des lésions, l'imagerie de diffusion contribue à la décision thérapeutique^[30].

Infarctus subaigu/chronique

L'hypersignal visible précocement en diffusion persiste habituellement pendant la première semaine puis décroît. Cet hypersignal peut cependant rester visible pendant plusieurs semaines, principalement en raison de l'allongement du T2 (effet *T2-shine through*). La cartographie d'ADC est un moyen pour distinguer les lésions ischémiques subaiguës (> 10 j) des lésions aiguës (Fig. 18)^[31]. En effet, la chute de l'ADC observée dans les premiers jours (œdème cytotoxique) va progressivement s'estomper, et laisser place à une augmentation d'ADC au stade subaigu. À ce stade, la lésion peut ne plus être visible en imagerie de diffusion puisqu'elle est en iso-/hyposignal en imagerie de diffusion, alors que l'ADC augmente. Au stade chronique, les lésions ischémiques

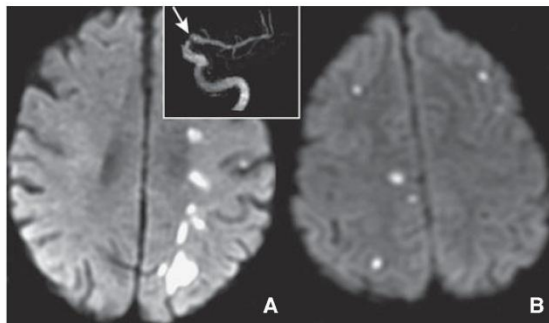


Figure 17.
A. Accident ischémique jonctionnel. Accident ischémique à la jonction des territoires superficiels de l'artère cérébrale moyenne et de l'artère cérébrale antérieure gauche dû à une sténose serrée du siphon carotidien gauche (flèche) (cartouche).
B. Origine cardioembolique. Lésions ischémiques de petite taille, multiples, localisées dans des territoires artériels différents.

comportent une composante liquidienne et sont en hyposignal sur les séquences de diffusion avec un ADC augmenté, voisin de celui du LCS.

Accident ischémique transitoire (AIT)

L'imagerie de diffusion est la technique de choix pour l'imagerie parenchymateuse des déficits neurologiques transitoires (AIT) spontanément régressifs, d'origine présumée vasculaire. En effet, alors que le scanner est le plus souvent négatif, une lésion ischémique parenchymateuse est visible, selon les études, chez 34 % des patients suspects d'AIT, ayant un déficit régressif en moins de 24 heures^[32]. Elle se traduit par un hypersignal en diffusion avec un ADC qui serait un peu moins diminué que dans les accidents ischémiques dits « constitués »^[33]. La fréquence de ces anomalies augmente significativement en cas d'aphasie ou de déficit moteur. Certaines de ces lésions pourraient être réversibles^[34]. Lorsqu'elle retrouve une lésion ischémique récente, l'IRM permet de confirmer l'origine vasculaire du déficit (Fig. 19) en précisant la topographie artérielle des lésions, ce qui oriente le bilan étiologique. La séquence de diffusion a aussi un rôle pronostique, avec un risque jusqu'à sept fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC) constitué chez les patients avec des anomalies en diffusion par rapport aux patients à diffusion normale^[35].

Thrombophlébite et ischémie veineuse

L'occlusion d'un sinus veineux ou d'une veine corticale peut entraîner des lésions parenchymateuses. La physiopathologie de cette atteinte reste discutée. L'augmentation de la pression veineuse en amont de l'occlusion entraînerait une augmentation de l'eau extracellulaire (œdème vasogénique). L'hyperpression veineuse peut aussi être responsable d'une diminution du flux sanguin cérébral, à l'origine d'un œdème cytotoxique similaire à celui rencontré dans l'ischémie artérielle. Enfin, les transformations hémorragiques, sous la forme de pétéchies ou d'hématomes intraparenchymateux, sont fréquentes. Ceci permet de mieux comprendre la variabilité des anomalies observées en imagerie de diffusion. L'ADC peut être augmenté, normal ou diminué^[36]. Au sein d'une même lésion, les valeurs d'ADC sont souvent hétérogènes^[37] (Fig. 20). La survenue d'un remaniement hémorragique

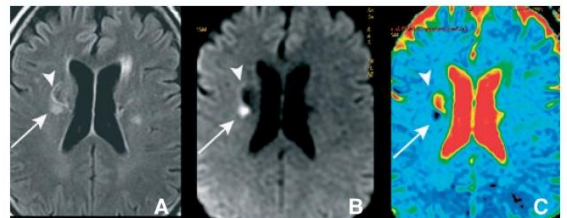


Figure 18. Accidents ischémiques ancien/récent. La lésion ischémique récente (flèche) est en hypersignal en séquence flair (A), hypersignal franc en séquence pondérée en diffusion (B) avec baisse de l'ADC (C). Cette lésion est adjacente à une lésion ischémique ancienne, dont le signal est similaire à celui du liquide cérébrospinal : hyposignal en diffusion et augmentation franche de l'ADC (tête de flèche). Ces lésions profondes sont habituellement dues à une pathologie des petites artères.

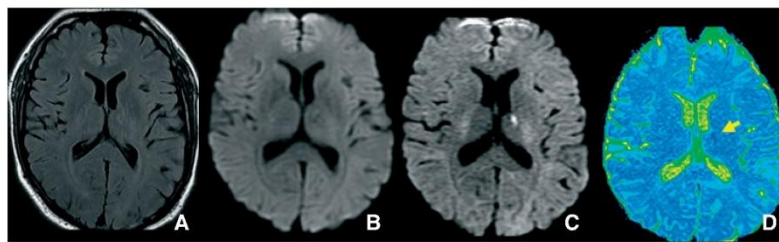


Figure 19. Accident ischémique transitoire. Épisode spontanément régressif en 15 minutes, de déficit sensitivomoteur de l'hémicorps droit. Imagerie par résonance magnétique 3T réalisée à six heures, sans anomalie sur la séquence flair (A) ni sur la séquence de diffusion classique (B) (trois directions, $b=1000$) avec un hypersignal capsulothalamique sur la séquence de diffusion optimisée (C) (trois directions, $b=2000$) avec baisse discrète de l'ADC (D).

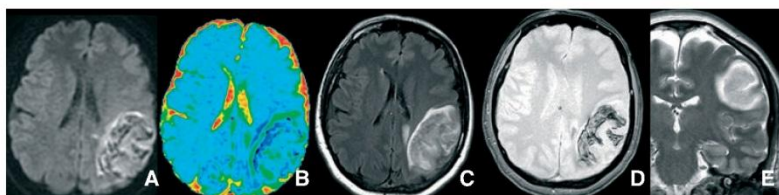


Figure 20. Thrombose veineuse cérébrale. Anomalie de signal hétérogène pariétale gauche avec remaniement hémorragique responsable des hétérogénéités de signal en diffusion (A) et flair (C). Au sein de cette lésion, l'ADC (B) est hétérogène en rapport avec un œdème mixte, à la fois vasogénique et cytotoxique. Cet aspect est celui le plus habituellement rencontré dans les lésions parenchymateuses associées aux thromboses veineuses. T2* (D). T2 (E).

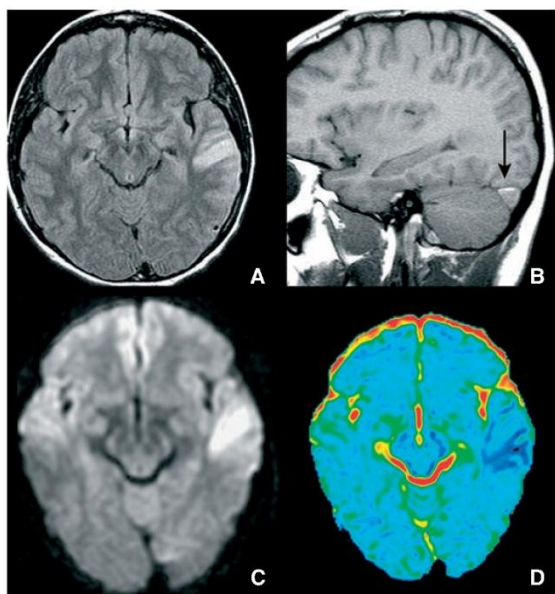


Figure 21. Thrombophlébite cérébrale. Œdème temporal gauche sur thrombose du sinus latéral gauche (T1 sans injection, B, flèche). Cette plage d'œdème est cortico-sous-corticale, en hypersignal en séquence pondérée en diffusion (C), associée à une baisse de l'ADC (D). Cet aspect, plus inhabituel que celui observé sur la Figure 20, reste cependant possible. Flair (A).

complice d'autre part l'interprétation des valeurs d'ADC. Néanmoins, on peut retenir que l'ADC est le plus souvent augmenté de façon hétérogène dans l'ischémie veineuse mais qu'un ADC diminué sur l'ensemble de la lésion ne permet pas d'exclure une origine veineuse^[37] (Fig. 21). L'imagerie de diffusion ne permet donc pas de distinguer de façon formelle des lésions parenchymateuses d'origine veineuse de celles d'origine artérielle. L'analyse sémiologique de l'atteinte parenchymateuse sur les autres séquences recherche des arguments en faveur d'une origine veineuse : transformation hémorragique en T2*, absence de systématisation artérielle, plage œdémateuse sous-corticale mal limitée, visualisation directe du thrombus. Enfin, l'imagerie de diffusion aurait une valeur pronostique avec des lésions réversibles si l'ADC est augmenté, et irréversibles s'il est diminué^[38]. Cette valeur pronostique reste cependant discutée^[37].

La séquence de diffusion permet également de mettre en évidence le thrombus sous forme d'un hypersignal au diagnostic qui serait prédictif d'un faible taux de recanalisation à trois mois^[39].

Hémorragie cérébrale

La détection des hémorragies intraparenchymateuses en IRM est un point crucial, chez les patients suspects d'AVC aigu. Au stade hyperaigu (oxyhémoglobine), l'hématome entraîne le

plus fréquemment un hypersignal en imagerie de diffusion avec une baisse d'ADC^[40-42]. Cet aspect peut être trompeur puisqu'il est assez semblable à celui d'un accident ischémique au stade aigu. Cependant, l'hypersignal en diffusion ainsi que l'ADC sont plus hétérogènes que ceux observés au décours d'un accident ischémique non hémorragique^[43] (Fig. 22). Le diagnostic d'hématome intraparenchymateux aigu repose essentiellement sur les séquences T2/Flair, et surtout T2*^[43, 44]. Les éléments sémiologiques suivants doivent alerter le radiologue sur la possibilité d'un hématome : présence d'une anomalie de signal franche, fréquemment hétérogène, sur les séquences T2 ou Flair, qui sont habituellement normales ou subnormales dans les premières heures d'un accident ischémique et existence d'un liseré hypointense à la périphérie de la lésion sur les séquences en T2* (début de transformation en désoxyhémoglobine). En revanche, au stade de désoxyhémoglobine, en raison d'un effet de susceptibilité magnétique marqué, l'hématome est plus facilement reconnaissable en imagerie de diffusion puisqu'il est hypo-intense (effet T2-dark through), malgré l'existence fréquente d'une baisse d'ADC associée. Au stade de méthémoglobine intracellulaire, c'est encore l'effet de susceptibilité magnétique qui prédomine et est responsable d'un hyposignal en diffusion. Lors de la transformation en méthémoglobine extracellulaire, l'hypersignal T2 entraîne un hypersignal en diffusion, par effet T2-shine through. Ainsi, le signal de l'hématome en diffusion varie avec le temps de façon assez similaire au signal en T2 alors que l'ADC reste diminué jusqu'au stade subaigu (méthémoglobine extracellulaire)^[45]. Une lésion avec une composante hémorragique a donc une diffusion difficilement interprétable en raison de l'influence des produits de dégradation de l'hémoglobine sur la diffusion. Enfin, il existerait des modifications d'ADC en faveur de phénomènes ischémiques en périphérie des hématomes au stade aigu^[46] dont la valeur pronostique reste discutée.

Leucoencéphalopathie postérieure réversible

La leucoencéphalopathie postérieure réversible se rencontre dans diverses situations cliniques (éclampsie, hypertension artérielle [HTA] maligne, traitement immunosuppresseur, etc.)^[47] et se manifeste par la survenue de troubles neurologiques variés souvent peu spécifiques (céphalées, vomissements, confusion, crises convulsives, troubles visuels). Ce diagnostic doit être évoqué en présence d'hypersignaux cortico-sous-corticaux, prédominant dans les régions postérieures, habituellement en hypersignal sur les séquences Flair. Comme pour les lésions d'ischémie veineuse, les plages d'œdème observées dans la leucoencéphalopathie postérieure ont un signal variable en imagerie de diffusion avec une augmentation de l'ADC^[48], supportant l'hypothèse d'un œdème essentiellement vasogénique^[49] (Fig. 16B). Cet œdème serait secondaire à un dysfonctionnement de l'autorégulation vasculaire cérébrale. L'augmentation d'ADC est un élément de pronostic favorable, indiquant la réversibilité potentielle des lésions en cas de traitement approprié (contrôle de la pression artérielle, arrêt des immunosuppresseurs). Cependant, ces plages d'œdème vasogénique peuvent s'associer à des régions ayant un ADC diminué, suggérant la présence d'un œdème cytotoxique, de pronostic moins favorable (irréversibilité des lésions)^[48]. Sur les images de diffusion, l'aspect est variable selon l'importance des modifications de la diffusion et du T2. L'aspect le plus habituel est celui d'un hypersignal discret en diffusion qui s'explique par le fait que

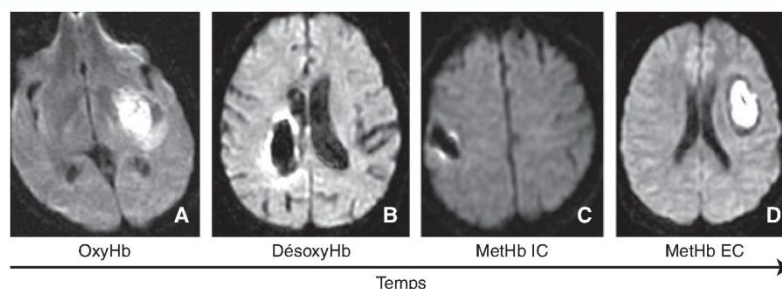


Figure 22. Hématomes intraparenchymateux. Au stade hyperaigu (oxyhémoglobine) (A), l'hématome apparaît en diffusion sous la forme d'une lésion un peu hétérogène, en hypersignal franc. Cet hypersignal est dû à l'allongement du temps de relaxation T2 (hypersignal T2) et à la baisse du coefficient de diffusion apparent. À ce stade, la diffusion est trompeuse, avec un aspect assez voisin de celui d'un accident ischémique aigu. La désoxyhémoglobine est responsable d'un hyposignal en diffusion dû à un effet T2-dark through (B) également visible au stade méthémoglobine intracellulaire (C). En revanche, l'effet T2-shine through prédomine au stade de méthémoglobine extracellulaire (D) et l'hématome apparaît alors en hypersignal. Quel que soit son stade, le signal en diffusion est assez voisin de l'aspect visualisé en séquence pondérée en T2.

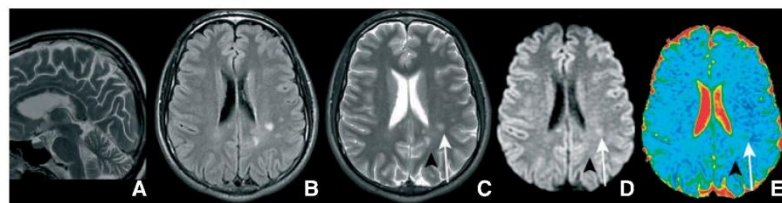


Figure 23. Sclérose en plaques. Multiples lésions de la substance blanche en séquence flair (B) avec un ADC (E) augmenté. Malgré l'augmentation de l'ADC, certaines lésions restent en hypersignal en séquence pondérée en diffusion (D) en raison de l'important allongement du T2 (C) (flèches). D'autres lésions sont en isosignal en séquence de diffusion (têtes de flèches noires) car l'augmentation de l'ADC contrebalance parfaitement l'allongement du T2 (T2-wash-out). Sagittale T2 (A).

l'hypersignal T2 franc est partiellement atténué par l'hyposignal dû à l'augmentation de l'ADC. Un isosignal, voire un hyposignal en diffusion peuvent s'observer si l'augmentation de l'ADC est importante (effet T2-wash-out) (Fig. 16B).

Pathologie démyélinisante

Sclérose en plaques

Les séquences pondérées en T2 et Flair sont sensibles pour la détection de lésions focales démyélinisantes mais sont peu spécifiques. Habituellement, les plaques de démyélinisation ont un signal variable en imagerie de diffusion et s'accompagnent d'une augmentation d'ADC^[50] (Fig. 23). Celui-ci serait dû à une augmentation de l'espace extracellulaire en raison de phénomènes de démyélinisation, d'inflammation périvasculaire et de gliose. Cet aspect s'observe pour des plaques rehaussées par l'injection ainsi que pour les plaques anciennes. Cependant, certains auteurs ont montré qu'au sein d'une même plaque, la partie rehaussée par l'injection présenterait une élévation modérée de l'ADC, en rapport avec d'importantes modifications inflammatoires, alors que la partie non rehaussée serait le siège d'élévation franche de l'ADC, témoin de modifications plutôt cicatricielles et de perte myélinique^[51]. Les modifications d'ADC seraient corrélées à la sévérité de la maladie. L'ADC est plus élevé dans les formes secondairement progressives et dans les formes rémittentes. Une diminution de l'ADC peut être retrouvée dans les lésions aiguës et pourrait refléter l'œdème au sein des gaines de myéline, la diminution de l'apport vasculaire ou une infiltration cellulaire inflammatoire (Fig. 24)^[52]. Ainsi, bien qu'inhabituelle, une baisse d'ADC ne permet pas d'éliminer une pathologie démyélinisante. Une augmentation de l'ADC et de la diffusivité moyenne (*mean diffusivity* [MD]) et une diminution de l'anisotropie fractionnelle ont été rapportées dans la substance blanche apparemment saine, suggérant la présence de modifications microstructurales^[53].

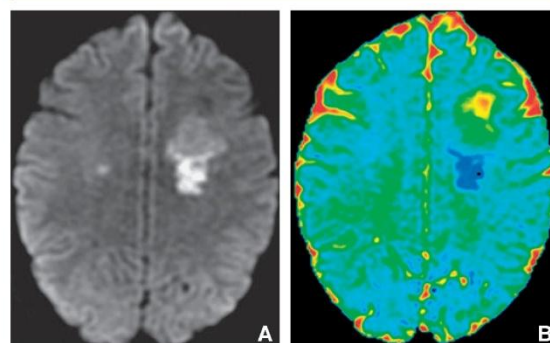


Figure 24. Sclérose en plaques. Volumineuse lésion de la substance blanche de signal hétérogène en diffusion. L'ADC est augmenté à la partie antérieure de la lésion et diminué à sa partie postérieure (A, B).

Encéphalomyélite aiguë disséminée (« acute disseminated encephalomyelitis » [ADEM])

L'ADEM est caractérisée sur le plan neurologique par une atteinte multifocale mais en une seule poussée contrairement à la sclérose en plaques. À la phase aiguë, les lésions présenteraient une diminution de l'ADC puis une augmentation progressive de celui-ci au cours de la phase subaiguë (Fig. 25)^[54]. Contrairement à ce qui a été rapporté pour la sclérose en plaques, l'ADC, dans la substance blanche à distance des lésions visibles en IRM, serait normal^[55].

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La LEMP est une pathologie démyélinisante du système nerveux central due au papovavirus, qui survient sur un terrain

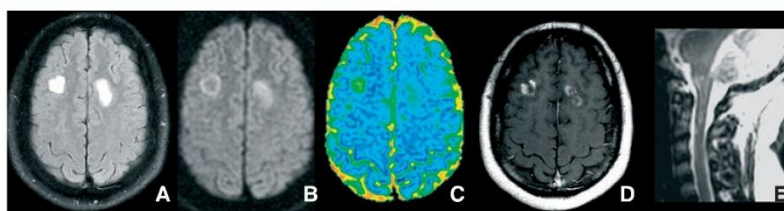


Figure 25. Encéphalopathie aiguë disséminée. Lésions multiples de la substance blanche en flair (A), rehaussées en T1 après injection de gadolinium (D). Elles ont un signal variable en diffusion (B) avec une augmentation de l'ADC (C) et peuvent s'associer à des anomalies de signal intramédullaire (E).

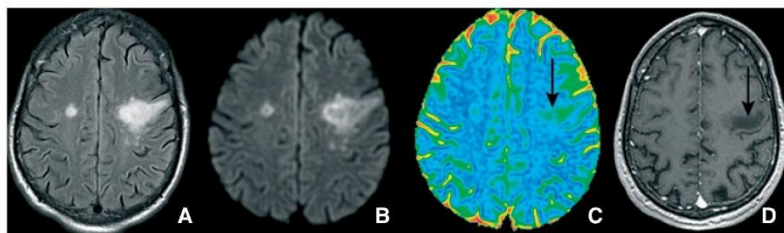


Figure 26. Leucoencéphalopathie multifocale progressive. Au sein de cette lésion, on distingue des zones d'allure nécrotique en hyposignal T1 après injection de gadolinium (D), hypersignal en diffusion (B) avec augmentation franche de l'ADC (C) (flèche). Flair (A).

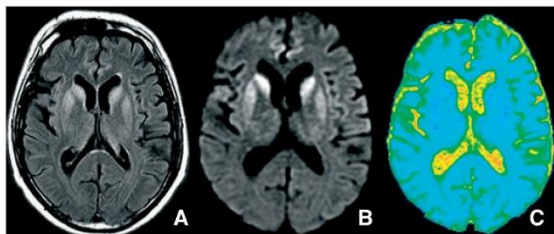


Figure 27. Maladie de Creutzfeldt-Jakob. Hypersignaux bilatéraux du striatum et du cortex, visibles en séquence flair (A) et plus francs en séquence de diffusion (B) avec une baisse concomitante de l'ADC (C).

immunodéprimé. Les lésions sont dues à une lyse des oligodendrocytes par le virus. En diffusion, les lésions anciennes et la portion centrale des lésions aiguës sont en hypersignal de diffusion avec une augmentation de l'ADC (Fig. 26). Les lésions en hypersignal de diffusion avec une baisse de l'ADC correspondraient à des régions actives de démyélinisation, en périphérie des lésions [56].

Pathologie dégénérative

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

L'imagerie de diffusion est plus sensible que la séquence Flair pour la détection des anomalies de signal intraparenchymateuses en cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob. La présence d'hypersignaux francs en imagerie de diffusion avec baisse d'ADC, localisés dans le striatum et atteignant le cortex de façon bilatérale, doit faire évoquer ce diagnostic [57]. La présence d'hypersignaux thalamiques, pulvinariens, est évocatrice de la forme du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [58]. L'allongement du T2 et la baisse d'ADC contribuent tous les deux à la présence d'hypersignaux francs en imagerie de diffusion (Fig. 27). La baisse d'ADC s'expliquerait par la présence de vacuoles et d'un gonflement neuronal dû à un œdème intracellulaire. L'évolution de ces hypersignaux est encore mal connue, mais il semblerait qu'ils s'atténuent pour laisser place à une atrophie marquée [59].

Sclérose latérale amyotrophique (SLA)

En imagerie, la SLA se traduit par des hypersignaux en séquence pondérée en T2 le long des faisceaux corticospinaux, bien visibles dans le bras postérieur de la capsule interne et les pédoncules

cérébraux. En diffusion, il y a une augmentation d'ADC et une baisse de l'anisotropie fractionnelle qui traduit une destruction de la myéline [60].

Dégénérescence wallérienne

Il s'agit d'une dégénérescence antérograde des axones et des gaines de myéline après une lésion neuronale. L'exemple le plus courant est celui de la dégénérescence du faisceau corticospinal au décours d'un accident ischémique dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne. Au stade aigu, on peut parfois rencontrer un hypersignal en diffusion avec une baisse d'ADC le long du faisceau corticospinal [61], reflet d'un ralentissement du transport axonal ou d'un œdème axonal. À distance de l'épisode aigu, l'ADC augmente et l'hypersignal en diffusion est principalement dû à l'hypersignal T2 (T2-shine through) (Fig. 28).

Pathologie infectieuse

Abcès cérébral bactérien

L'aspect en imagerie de diffusion des abcès cérébraux à germes pyogènes au stade collecté est caractéristique [62] : hypersignal très franc en imagerie de diffusion, dû à une baisse d'ADC, qui serait plus importante que celle observée dans les accidents ischémiques. En présence d'une lésion cérébrale unique, à centre liquidien, présentant un rehaussement annulaire après injection de gadolinium, cet aspect est un bon argument en faveur d'un abcès au stade collecté [63] et rend moins probable l'hypothèse d'une tumeur nécrotique pour laquelle une augmentation d'ADC est attendue (Fig. 29) [64]. La baisse d'ADC observée dans les abcès cérébraux est classiquement attribuée à l'hyperviscosité du contenu purulent. Il convient toutefois de rester prudent puisqu'un aspect semblable a exceptionnellement été rapporté en cas de métastases nécrotiques ou de radionécrose [65]. L'imagerie de diffusion est également utile pour rechercher les empyèmes sous-duraux ou extraduraux ainsi que les collections purulentes intraventriculaires qui sont également en hypersignal avec baisse d'ADC (Fig. 30).

Toxoplasmose

L'abcès toxoplasmique consiste en une nécrose ischémique du tissu cérébral associée à des remaniements inflammatoires et kystiques. En diffusion, ces lésions ont un signal variable et n'ont souvent pas l'aspect caractéristique des abcès bactériens [66]. Chez un même patient, il est fréquent d'observer des lésions de signal différent en diffusion. L'imagerie de diffusion peut aider à distinguer une lésion toxoplasmique d'un lymphome,

principal diagnostic différentiel chez les patients immunodéprimés. En effet, l'ADC est significativement plus bas dans le lymphome que dans les abcès toxoplasmiques^[67].

Encéphalite herpétique

L'encéphalite d'origine virale, en particulier herpétique, se traduit par des hypersignaux en séquence pondérée en diffusion, qui s'accompagnent d'une baisse d'ADC (Fig. 31). Cette restriction de la diffusion s'expliquerait par la présence d'un œdème cytotoxique, évoluant vers la nécrose cellulaire. Ainsi, devant une plaque non systématisée, œdémateuse, affectant substance blanche et substance grise, l'existence d'une baisse d'ADC, outre la présentation clinique bruyante, le caractère bilatéral et asymétrique dans des topographies évocatrices (insula, régions temporales et fronto-basales), serait un argument en faveur d'une encéphalite d'origine herpétique plutôt qu'une étiologie tumorale.

Encéphalopathies toxiques et métaboliques

Certaines encéphalopathies toxiques et métaboliques se traduisent par une atteinte visible en IRM conventionnelle. Ces

anomalies peuvent être d'origine ischémique par le biais d'une vascularite, métabolique, antigénique, ou secondaires à une toxicité neuronale et gliale directe. Les anomalies de signal initiales traduisent un œdème intracellulaire, ou extracellulaire, ou encore mixte. À un stade ultérieur, en l'absence de traitement ou d'arrêt du toxique, des zones de nécrose plus ou moins hémorragiques peuvent apparaître.

Encéphalopathies toxiques

Les chimiothérapies utilisant le méthotrexate (intrathécal ou intraveineux) associées ou non à de la radiothérapie sont responsables de leucoencéphalopathie. En diffusion, les lésions

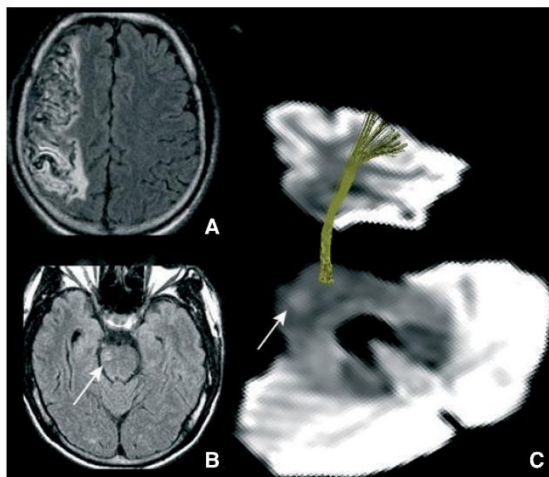


Figure 28.

A. Dégénérescence wallérienne. Hémiparésie gauche chez un patient suite à un accident ischémique sylvien droit ancien.
B. Dégénérescence wallérienne du faisceau corticospinal droit qui est en hypersignal en *fluid attenuated inversion recovery* (flèche) et en diffusion.
C. Image de diffusion. Tractographie du faisceau corticospinal sain controlatéral. Dégénérescence wallérienne du faisceau corticospinal droit (flèche).

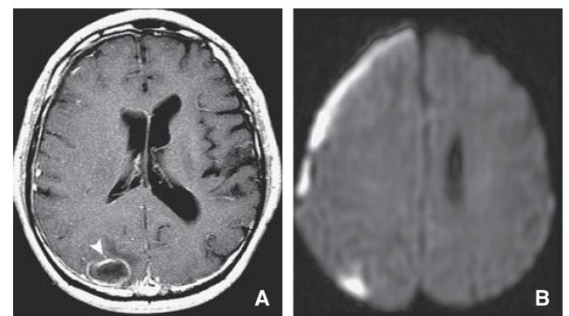


Figure 30. Empyème sous-dural (clichés G. Cosnard). L'empyème a des caractéristiques semblables à celles de l'abcès causal (tête de flèche) : hypersignal en diffusion avec baisse du coefficient de diffusion apparent. **A.** T1 après injection de gadolinium. **B.** Diffusion.

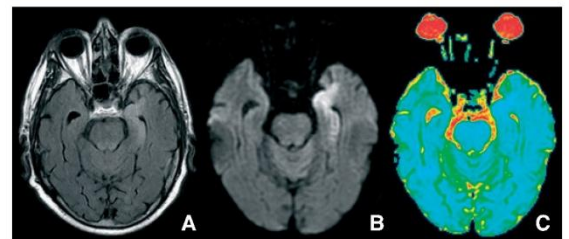


Figure 31. Encéphalite herpétique. Plaque d'hypersignaux unilatérale prédominante dans la région temporale interne en séquence flair (A), diffusion (B), avec baisse de l'ADC (C). L'évolution se fait vers l'atrophie temporale (non illustré).

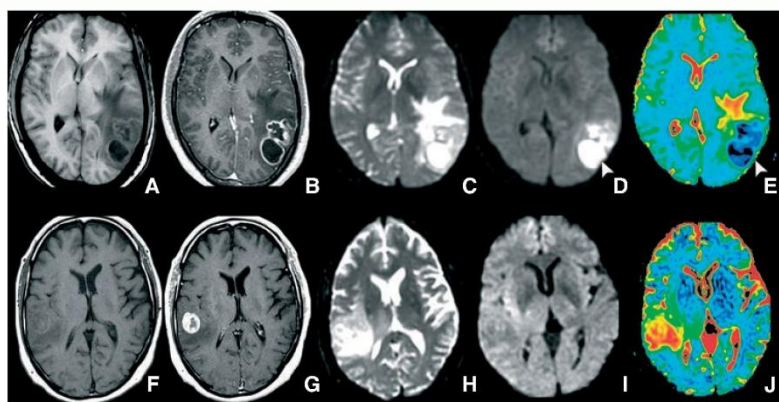


Figure 29. Abscès cérébral et lésion tumorale.

A à E. Abscès bactérien collecté : lésion unique du carrefour gauche avec un rehaussement annulaire. La composante liquidienne est en isosignal en séquence pondérée en T1 (A), hypersignal en séquence pondérée en T2 (C), hypersignal franc en diffusion (D) avec baisse de l'ADC (E, tête de flèche). T1 après injection de gadolinium (B).
F à J. Métastase nécrotique unique : lésion unique intraparenchymateuse en hypersignal T2 (H), fortement rehaussée par l'injection de gadolinium (G). Contrairement à l'abcès collecté, l'ADC de cette lésion est élevé et son signal faible en imagerie de diffusion (I). Notez la plaque d'œdème vasogénique atteignant la substance blanche avec une augmentation d'ADC (E et J) qui entoure ces deux lésions. T1 (F).

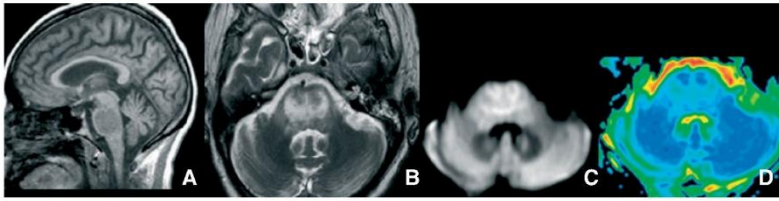


Figure 32. Myélinolyse centropontique. Anomalie de signal protubérantielle en hyposignal en séquence pondérée en T1 (A), hypersignal en séquence pondérée en T2 (B) et diffusion (C). L'ADC (D) est diminué à la partie antérieure de la protubérance et augmenté à sa partie postérieure.

sont en hypersignal avec baisse de l'ADC dans la substance blanche, même au-delà des zones anormales sur les séquences T2. Les lésions atteignent préférentiellement la substance blanche sus-tentorielle et cérébelleuse, les pédoncules et faisceaux corticospinaux. Ces modifications tradiraient un œdème axonal et intramyélinique. La toxicité de l'héroïne sur le système nerveux central se manifeste par une leucoencéphalopathie caractérisée par une dégénérescence spongiiforme de la substance blanche et un œdème intramyélinique. En diffusion, on retrouve des hypersignaux avec baisse de l'ADC [68]. D'autres toxiques, telles la cocaïne ou les amphétamines, sont responsables de lésions cérébrales de nature ischémique par le biais d'artérites intracrâniennes.

Myélinolyse centropontique

La myélinolyse centropontique, aussi appelée myélinolyse osmotique, représente la destruction de la myéline dans le tronc cérébral (fibres centrales de la protubérance), les noyaux gris de la base et les régions sous-corticales. Lorsque l'atteinte est exclusivement supratentorielle, on parle de myélinolyse extrapontique. Ces atteintes surviennent après correction trop rapide d'une hyponatrémie mais peuvent aussi s'observer chez des patients normonatrémiques, alcooliques chroniques, après transplantation hépatique ou chez les patients atteints du sida. L'imagerie de diffusion permettrait un diagnostic plus précoce que les séquences conventionnelles [69] en retrouvant des hypersignaux avec baisse de l'ADC (Fig. 32). Ceux-ci traduisent l'existence d'un œdème cytotoxique, neuronal, axonal ou astrocytaire.

Encéphalopathie de Gayet-Wernicke

Une déficience en thiamine (vitamine B₁) peut être responsable d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke, caractérisée par une confusion, une ataxie, et des mouvements oculaires anormaux. Sans thiamine, le cycle de Krebs et donc la synthèse de glucose sont interrompus. Ainsi, la perte de l'homéostasie tissulaire entraîne démyélinisation, œdème, gonflement astrocytaire et nécrose. Les lésions prédominent sur la ligne médiane : corps mamillaires, noyaux thalamiques et hypothalamiques, substance grise périaqueducule, pourtour du III^e ventricule et plancher du IV^e ventricule [70]. En diffusion, les lésions sont hyperintenses avec une baisse ou une augmentation de l'ADC [71]. Quelles que soient les valeurs d'ADC, les lésions peuvent être réversibles en cas de traitement rapide [72].

Maladie de Marchiafava-Bignami

Il s'agit d'une démyélinisation aiguë du corps calleux, le plus souvent fatale, due à l'alcoolisme chronique. Le genou du corps calleux est la région préférentiellement atteinte, pouvant s'étendre à l'ensemble du corps calleux. À la phase précoce, les lésions sont hyperintenses en diffusion avec baisse d'ADC [73], représentant un œdème cytotoxique intramyélinique (Fig. 33). Au stade subaigu, l'ADC augmente en faveur d'une nécrose.

Mitochondriopathie

Le MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*) est une mitochondriopathie liée à une mutation entraînant un dysfonctionnement de la synthèse des protéines mitochondriales. Cliniquement, les épisodes neurologiques sont focaux, de survenue brutale, d'allure pseudo-ischémique. En diffusion, les lésions sont le plus souvent corticales

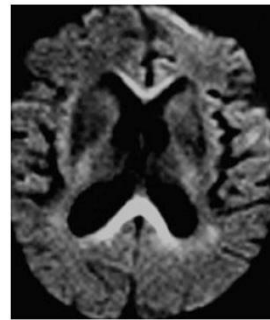


Figure 33. Maladie de Marchiafava-Bignami (cliché P. Ménégon). Lésion étendue du corps calleux en hypersignal en diffusion avec baisse du coefficient de diffusion apparent (non illustré).

et sous-corticales, mais ne respectent pas les territoires artériels de l'encéphale [74]. Au sein de ces lésions, au stade aigu, l'ADC est le plus souvent normal ou élevé [75], ce qui permet de les distinguer des lésions ischémiques artérielles. Cependant, certains ont rapporté des valeurs basses d'ADC au stade aigu [76].

Hypoglycémie

Les épisodes hypoglycémiques peuvent être responsables de manifestations cliniques, allant des troubles mentaux au déficit neurologique simulant un accident ischémique jusqu'au coma. Les lésions encéphaliques sont le plus souvent bilatérales et impliquent le cortex cérébral, l'hippocampe, les noyaux gris, ainsi que les capsules internes [77]. En diffusion, ces lésions sont en hypersignal avec baisse de l'ADC mais peuvent être réversibles [78].

Tumeurs cérébrales

Tumeurs gliales

Le signal des gliomes en imagerie de diffusion est variable. L'ADC est le plus fréquemment normal ou augmenté (Fig. 34). Cependant, une baisse d'ADC dans certaines parties de la lésion peut être observée et ne permet certainement pas d'éliminer formellement le diagnostic de tumeur infiltrante (Fig. 35). La cellularité tumorale est très probablement le paramètre le plus important pour expliquer les variations d'ADC. Une forte cellularité entraînerait une réduction de l'espace extracellulaire et une chute de l'ADC. La composante nécrotique en imagerie de diffusion a un signal voisin de celui des espaces liquidiens et se traduit par un hyposignal avec des valeurs d'ADC proches de celles du LCS. Pour certains, les gliomes de haut grade sont hyperintenses en diffusion avec une baisse d'ADC, et l'ADC serait corrélé avec la cellularité tumorale, mais aussi avec le grade tumoral [79, 80].

Le rôle de l'ADC pour distinguer tumeurs cérébrales primitives, lymphome ou métastases reste discuté. L'ADC des métastases serait plus élevée que celui des gliomes de haut grade [80]. L'ADC des lymphomes est habituellement inférieur à celui des gliomes

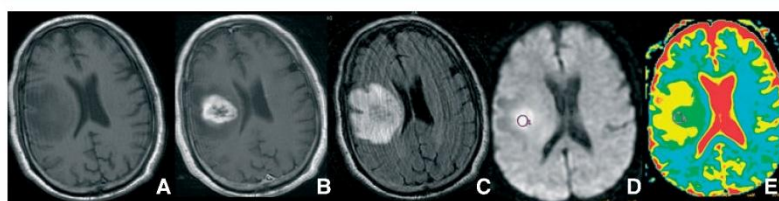


Figure 34. Gliome de haut grade. Lésion unique intraparenchymateuse à centre nécrotique. Son signal est variable en imagerie de diffusion avec un hypersignal de la portion charnue associé à une augmentation modérée de l'ADC. Elle est entourée d'une plage d'infiltration tumorale en hyposignal discret en diffusion (D) avec augmentation très franche de l'ADC (E). T1 (A). T1 après injection de gadolinium (B). Flair (C).

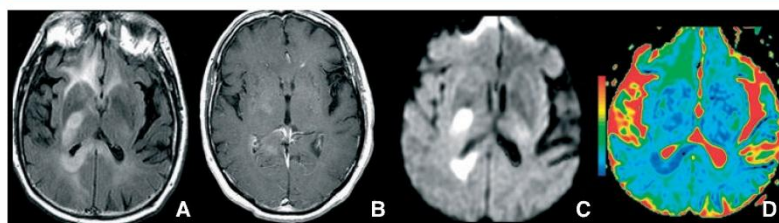


Figure 35. Tumeur gliale. Lésion infiltrante, prédominant dans la substance blanche, périventriculaire, atteignant le corps calleux, la capsule interne droite et les lobes frontaux. La lésion est en hypersignal en séquence flair (A), avec un discret rehaussement après injection de gadolinium (B). La séquence de diffusion (C) montre que certaines parties de la lésion sont en hypersignal très franc, avec baisse de l'ADC (D) (en bleu).

de haut grade. L'apport de la diffusion pour délimiter l'extension périctumorale des tumeurs gliales reste discuté. Qu'il s'agisse de lésions métastatiques ou de tumeurs gliales de haut grade, la région périctumorale, présentant des anomalies de signal en séquences conventionnelles, est le siège d'une augmentation de l'ADC (augmentation de l'espace extracellulaire). La plupart des travaux récents utilisent la technique en tenseur de diffusion, qui combine les index d'anisotropie et la diffusivité moyenne pour affiner la caractérisation des tumeurs. Cette technique pourrait détecter l'infiltration tumorale, dite occulte, c'est-à-dire non visible en séquence conventionnelle dans les lésions gliales de haut grade^[81]. Elle pourrait également distinguer les lésions métastatiques des lésions gliales, ou l'infiltration tumorale d'une plage d'œdème vasogénique pur^[82]. Ces résultats obtenus sur des groupes de patients sont difficiles à appliquer à l'échelle individuelle. Si les valeurs d'ADC sont une aide à la caractérisation des tumeurs cérébrales^[80], il est actuellement difficile, sur les seules valeurs d'ADC, de différencier les différents types de gliomes ou de distinguer l'œdème périctumoral de l'infiltration néoplasique chez un patient donné.

Un nouveau paramètre appelé kurtosis (permettant de quantifier la diffusion non gaussienne) permettrait de mieux différencier les gliomes de bas grade de ceux de haut grade^[83].

Lymphome

La majorité des lymphomes primitifs du système nerveux central est iso-intense ou hypo-intense en séquence pondérée en T2 et se rehausse de façon homogène. La partie rehaussée est habituellement en hypersignal en diffusion avec un ADC plus bas que celui des lésions gliales de haut grade (Fig. 36). En cas de lésion d'allure tumorale, l'existence d'un hypersignal en diffusion avec une baisse d'ADC de la partie charnue est un argument en faveur d'un lymphome^[80, 84].

Tumeur neuroectodermique primitive

Ces tumeurs, plus fréquentes chez l'enfant, sont des tumeurs richement cellulaires telles que le médulloblastome, le neuroblastome, le pinéaloblastome, etc. Leur aspect typique est celui d'un hypersignal en diffusion avec baisse d'ADC, qui s'expliquerait, comme pour le lymphome, par la forte cellularité^[85].

Métastases

Les lésions métastatiques non nécrotiques ont un signal variable en imagerie de diffusion. Le signal est semblable à celui des gliomes, reflet probable de la cellularité tumorale. En revanche, la nécrose tumorale se traduit par un hyposignal franc proche de celui des espaces liquidiens avec une forte

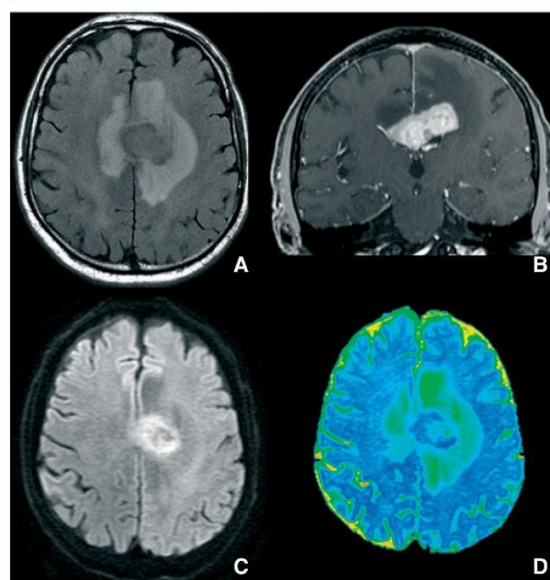


Figure 36. Lymphome. Lésion unique du corps calleux fortement rehaussée par l'injection de gadolinium (B). Elle est en hypersignal en diffusion (C) avec une baisse de l'ADC (D). Cette baisse d'ADC traduirait une forte cellularité tumorale. Flair (A).

augmentation d'ADC (Fig. 29, 37)^[86]. Cependant, un hypersignal en imagerie de diffusion avec une baisse d'ADC reste possible, en cas de saignement intratumoral ou d'hyperviscosité. Il devient alors difficile de différencier les métastases d'un abcès collecté^[87].

Méningiome

Habituellement, les méningiomes bénins sont en isosignal sur les images de diffusion avec un ADC normal ou augmenté. Ils peuvent également être discrètement en hypersignal en raison de l'allongement du T2 ou avoir un signal hétérogène (Fig. 38). La baisse des valeurs d'ADC pourrait être un signe de malignité^[88].

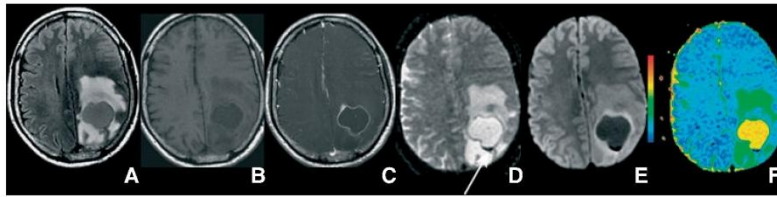


Figure 37. Métastases. Localisation secondaire d'un adénocarcinome rénal. Lésion unique, intraparenchymateuse, à centre nécrotique. En son centre la lésion est de signal intermédiaire en séquence flair (A), probablement en raison d'un saignement intratumoral (D, flèche), hyposignal en diffusion (E) avec augmentation très franche de l'ADC (F). Elle est entourée d'une plage d'œdème vasogénique en discret hypersignal en diffusion avec augmentation plus modérée de l'ADC. T1 (B). T1 après injection de gadolinium (C).

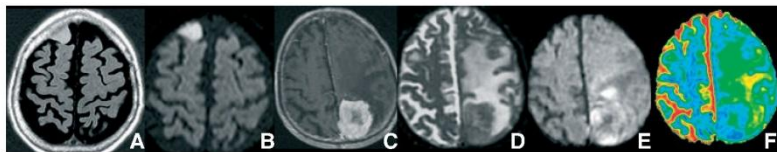


Figure 38. Méningiomes.
A, B. Lésion extraparenchymateuse frontale droite en hypersignal en séquence flair et diffusion. L'hypersignal en diffusion s'explique par l'allongement du temps de relaxation T2 de la lésion (effet T2-shine through).
C à F. Lésion parasagittale gauche, extraparenchymateuse, en hyposignal en séquence pondérée en T2 (D), fortement rehaussée par l'injection (C). Le signal de la lésion est hétérogène en diffusion (E) avec des valeurs de l'ADC variables (F). Noter la plage d'œdème vasogénique périlésionnelle avec un ADC élevé.

Kystes épidermoïdes et arachnoïdiens

Les kystes épidermoïdes sont des tumeurs d'origine ectodermique avec un épithélium stratifié contenant des débris de kératine. Ils sont en hypersignal en imagerie de diffusion avec un ADC bien inférieur à celui habituellement observé dans les espaces liquidiens, voisin de celui du parenchyme cérébral [89]. L'hypersignal en diffusion s'explique principalement par l'important allongement du T2 (T2-shine through effect) [89]. En revanche, les kystes arachnoïdiens ont un signal strictement identique à celui du LCS (hyposignal en diffusion et augmentation d'ADC). Ainsi, l'imagerie de diffusion permet de distinguer les kystes arachnoïdiens des kystes épidermoïdes (Fig. 39).

Traumatisme

L'imagerie de diffusion est plus sensible que les séquences conventionnelles en T2, Flair ou T2*, pour détecter les lésions axonales diffuses post-traumatiques. Il s'agit essentiellement de petites lésions, dues à un cisaillement de fibres, localisées préférentiellement aux jonctions substance blanche/grise, dans le corps calleux (particulièrement dans le splénium), le tronc cérébral. Ces lésions axonales diffuses sont en hypersignal avec baisse d'ADC (Fig. 40) [90]. Cette baisse d'ADC, d'interprétation délicate en cas de lésion hémorragique, pourrait traduire un œdème cytotoxique, ou une sidération du cytosquelette le long des axones sectionnés. En revanche, l'imagerie de diffusion serait moins sensible que la séquence en T2* et que les séquences de susceptibilité magnétique (susceptibility weighted imaging [SWI]) en cas de lésion hémorragique. Par une approche quantitative, la tractographie pourrait être utile pour évaluer le pronostic à long terme [91].

Crise d'épilepsie

Une réaction œdémateuse peut être observée au décours d'une crise (postcritique) ou d'un état de mal épileptique. Cet œdème a volontiers une topographie corticale, gyriforme, et peut être très étendu. Il est parfois difficile de le distinguer d'une ischémie corticale, puisqu'il apparaît en hypersignal en séquence pondérée en diffusion avec une baisse d'ADC (Fig. 41). Contrairement aux lésions d'ischémie artérielle, l'œdème postcritique ne respecte pas une systématisation artérielle et est souvent réversible. Une atteinte focale du splénium du corps calleux a été rapportée, par propagation interhémisphérique de l'activité électrique via les

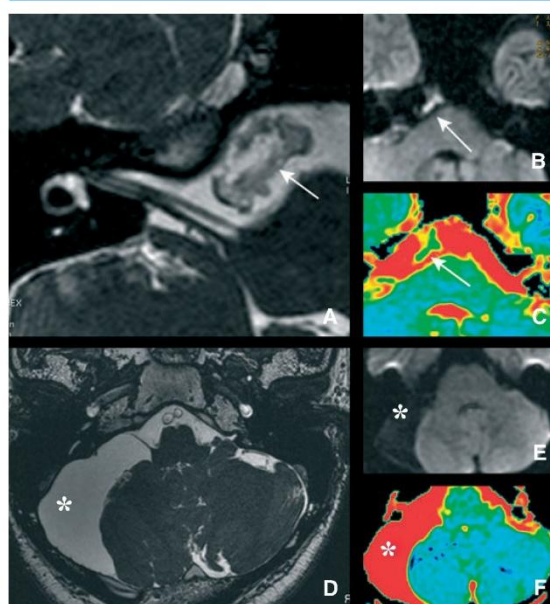


Figure 39. Kyste épidermoïde et kyste arachnoïdien.
A à C. Kyste épidermoïde : lésion hétérogène, située en avant de l'angle pontocérébelleux droit. Une partie de la lésion est en hypersignal franc en diffusion et ADC est moins élevé que celui du liquide cérébrospinal (LCS) (flèches).
D à F. Kyste arachnoïdien infratentorial : son signal est strictement identique à celui du LCS, aussi bien sur les séquences pondérées en T2, diffusion. L'ADC est également semblable à celui du LCS (astérisques).

fibres du splénium, dont certaines proviennent du lobe temporal [92]. Au décours d'un état de mal épileptique, l'œdème peut atteindre la région temporale interne, le thalamus, le cervelet et le cortex cérébral. L'imagerie de diffusion est plus sensible que les séquences conventionnelles pour visualiser l'œdème cérébral et

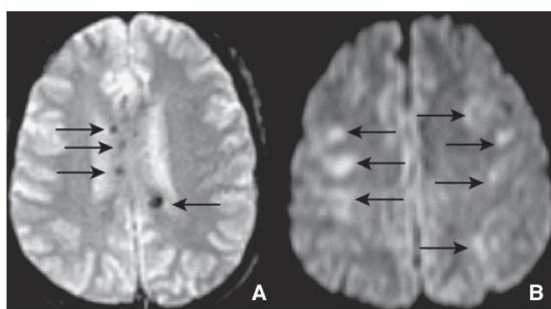


Figure 40. Déchirures axonales (clichés G. Cosnard). En phase aiguë, les lésions hémorragiques de déchirure axonale du corps calleux sont en hyposignal (flèches) en T2* (A). Sur une coupe plus haut située, des lésions oedémateuses de déchirure axonale à la jonction substance blanche-substance grise ont un signal élevé (B, flèches) en raison d'une réduction du coefficient de diffusion apparent (non illustré).

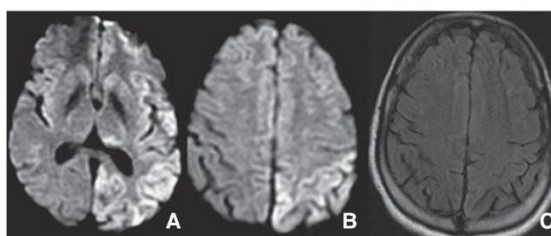


Figure 41. Oedème postcritique. IRM effectuée après la survenue de crises généralisées. Hypersignal cortical en séquence de diffusion (A, B) à prédominance corticale postérieure gauche et thalamique gauche. Cet aspect est régressif sur l'IRM de contrôle (non illustré). Flair (C).

distinguer oedèmes vasogénique et cytotoxique. Une baisse d'ADC serait un élément de pronostic défavorable en faveur de lésions plus fréquemment irréversibles. Enfin, dans le cadre du bilan pré-chirurgical des épilepsies pharmacorésistantes, plusieurs études se sont intéressées à l'apport du tenseur de diffusion pour localiser le point de départ des crises [93].

En cas de lésion corticale focale visible en séquences conventionnelles (épilepsie dite « lésionnelle »), une augmentation de l'ADC et une baisse de l'anisotropie sont observées dans la lésion mais aussi à distance de celle-ci dans la substance blanche apparemment saine sur les séquences conventionnelles. Certains auteurs ont montré l'intérêt potentiel de séquences de diffusion avancée pour aider à la détection des dysplasies corticales chez les patients épileptiques. Ces travaux doivent être validés chez des patients à IRM conventionnelle négative [94].

■ Quels progrès attendre en clinique ?

L'imagerie de diffusion devrait bénéficier d'une part de l'augmentation de l'amplitude des gradients de diffusion, de vitesses de commutation des gradients de plus en plus rapides d'autre part [95]. Cela permet d'augmenter la valeur du facteur b (jusqu'à 10 000 s/mm²) et donc d'obtenir des images plus fortement pondérées en diffusion, sans détériorer le rapport signal sur bruit. L'augmentation du parc des IRM à haut champ devrait permettre d'augmenter la sensibilité des images de diffusion et d'en améliorer la résolution spatiale. L'intérêt d'acquisitions à valeurs de b élevées devrait permettre de mesurer la composante lente de la diffusion, celle des mouvements moléculaires du milieu intracellulaire [96]. En effet, certains auteurs ont montré que l'atténuation du signal à faibles valeurs de b (< 1000 s/mm²)

réflétait les mouvements moléculaires rapides (et donc principalement le milieu extracellulaire) alors que le signal des images acquises avec valeurs de b plus élevées était dû à la composante lente (ou milieu intracellulaire). L'intravoxel incoherent motion (IVIM) apporte des informations sur la diffusion moléculaire pure et de manière indirecte sur la perfusion tissulaire [97]. La place de ces techniques pour l'analyse des processus pathologiques reste à définir. La possibilité d'effectuer des acquisitions de diffusion en écho de spin rapide devrait pallier certains inconvénients de l'*echo planar*. Par rapport à l'imagerie en *echo planar*, elles permettent d'obtenir des images ayant une résolution spatiale plus élevée avec peu ou pas d'artefact de susceptibilité magnétique et pourraient être l'imagerie de choix en cas de lésions ischémiques aiguës du tronc cérébral ou de lésions de petite taille. De nombreuses équipes étudient actuellement la possibilité d'utiliser l'imagerie de diffusion pour étudier l'activation cérébrale, qui se traduirait par une diminution transitoire de l'ADC de survenue plus précoce que la réponse hémodynamique détectée par l'effet *blood oxygen level dependant* (BOLD) [98]. Cependant, l'avancée la plus importante vient de l'imagerie en tenseur de diffusion. Elle est, à ce jour, le seul moyen de visualiser les faisceaux de fibres in vivo grâce à la tractographie des fibres de substance blanche. L'une de ses applications est la visualisation des connexions anatomiques entre les différentes régions du cerveau. L'étude des voies de connexions est cruciale pour interpréter les résultats de l'imagerie fonctionnelle [99] et pour identifier les réseaux entre les régions activées lors d'épreuves cognitives [100]. L'analyse combinée des données de l'imagerie en tenseur de diffusion et de l'imagerie d'activation devrait permettre des progrès considérables pour l'étude des fonctions cérébrales.

■ Conclusion

Ces dernières années, l'imagerie de diffusion a vu le champ de ses applications cliniques s'élargir. Son temps d'acquisition est court (une minute) et elle fait partie du bilan de base pour l'exploration de l'encéphale. Si elle doit son succès initial à son excellente sensibilité pour détecter des lésions ischémiques aiguës, elle fournit des informations particulièrement utiles dans les situations suivantes : suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob, différenciation entre kystes arachnoïdiens et épidermoïdes, diagnostic différentiel entre tumeur névrotique unique et lésion abcédée, élément sémiologique en faveur d'un lymphome, élément pronostique devant une plage d'oedème en cas d'ischémie veineuse ou de leucoencéphalopathie postérieure. La valeur de l'ADC est une information supplémentaire qui ne peut, le plus souvent, pas être déduite de l'analyse qualitative des images de diffusion. La valeur de l'ADC (par rapport à une zone saine, par exemple) doit donc faire partie intégrante de tout compte-rendu d'IRM encéphalique incluant une séquence de diffusion, chaque fois qu'il existe des anomalies de signal sur les séquences pondérées en T2.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

- [1] Le Bihan D, Basser PJ. *Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging*. New York: Raven Press; 1995.
- [2] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161:401-7.
- [3] Carr HY, Purcell EM. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys Rev* 1954;94:630-5.
- [4] Stejskal E, Tanner J. Spin diffusion measurements. Spin echos in the presence of a time-dependant field gradient. *J Chem Phys* 1965;42:288-92.

- [5] Steens SC, Admiraal-Behloul F, Schaap JA, Hoogenraad FG, Wheeler-Kingshott CA, le Cessie S, et al. Reproducibility of brain ADC histograms. *Eur Radiol* 2004;**14**:425–30.
- [6] Jones DK, Cercignani M. Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data. *NMR Biomed* 2010;**23**:803–20.
- [7] Morelli JN, Runge VM, Ai F, Attenberger U, Vu L, Schmeets SH, et al. An image-based approach to understanding the physics of MR artifacts. *Radiographics* 2011;**31**:849–66.
- [8] Cosnard G, Duprez T, Grandin C, Dechambre S, Maigne F, Smith A. Diffusion- and perfusion-weighted MR imaging during the hyperacute phase of stroke. *J Radiol* 2000;**81**:858–69.
- [9] Oppenheim C, Stanesco R, Dormont D, Gerber S, Marro B, Sahel M, et al. Diffusion MRI and cerebral ischemia. When to calculate the coefficient of diffusion? *J Neuroimaging* 1999;**26**:242–8.
- [10] Skare S, Hedehus M, Moseley ME, Li TQ. Condition number as a measure of noise performance of diffusion tensor data acquisition schemes with MRI. *J Magn Reson* 2000;**147**:340–52.
- [11] Stadnik T, Demaerel P, Luytjaert R, Chaskis C, Van Rompaey K, Michotte A, et al. Imaging tutorial: differential diagnosis of bright lesions on diffusion-weighted MR images. *Radiographics* 2003;**23**:7.
- [12] Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996;**201**:637–48.
- [13] Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001;**13**:534–46.
- [14] Poupon C, Mangin J, Clark CA, Frouin V, Regis J, Le Bihan D, et al. Towards inference of human brain connectivity from MR diffusion tensor data. *Med Image Anal* 2001;**5**:1–15.
- [15] Chung HW, Chou MC, Chen CY. Principles and limitations of computational algorithms in clinical diffusion tensor MR tractography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;**32**:3–13.
- [16] Tuch DS, Reese TG, Wiegell MR, Makris N, Belliveau JW, Wedeen VJ. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magn Reson Med* 2002;**48**:577–82.
- [17] Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MF, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: what can we gain? *Neuroimage* 2007;**34**:144–55.
- [18] Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng WY, Reese TG, Weisskoff RM. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005;**54**:1377–86.
- [19] Descoteaux M, Angelino E, Fitzgibbons S, Deriche R. Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging. *Magn Reson Med* 2007;**58**:497–510.
- [20] Kezele I, Descoteaux M, Poupon C, Poupon F, Mangin JF. Spherical wavelet transform for ODF sharpening. *Med Image Anal* 2010;**14**:332–42.
- [21] Klimas A, Drzazga Z, Kluczevska E, Hartel M. Regional ADC measurements during normal brain aging in the clinical range of b values: a DWI study. *Clin Imaging* 2013;**37**:637–44.
- [22] Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;**369**:293–8.
- [23] Girot M, Leclerc X, Gauvrit JY, Verdelho A, Pruvo JP, Leys D. Cerebral magnetic resonance imaging within 6 hours of stroke onset: inter- and intra-observer reproducibility. *Cerebrovasc Dis* 2003;**16**:122–7.
- [24] Sylaja PN, Coutts SB, Krol A, Hill MD, Demchuk AM. When to expect negative diffusion-weighted images in stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008;**39**:1898–900.
- [25] Schaefer PW, Hunter GJ, He J, Hamberg LM, Sorensen AG, Schwamm LH, et al. Predicting cerebral ischemic infarct volume with diffusion and perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;**23**:1785–94.
- [26] de Margerie-Mellon C, Turc G, Tisserand M, Naggara O, Calvet D, Legrand L, et al. Can DWI-ASPECTS substitute for lesion volume in acute stroke? *Stroke* 2013;**44**:3565–7.
- [27] Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrini E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;**60**:508–17.
- [28] Labeyrie MA, Turc G, Hess A, Hervo P, Mas JL, Meder JF, et al. Diffusion lesion reversal after thrombolysis: a MR correlate of early neurological improvement. *Stroke* 2012;**43**:2986–91.
- [29] Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Purushotham A, Kemp S, Lansberg MG, et al. Relationships between cerebral perfusion and reversibility of acute diffusion lesions in DEFUSE: insights from RADAR. *Stroke* 2009;**40**:1692–7.
- [30] Oppenheim C, Grandin C, Samson Y, Smith A, Duprez T, Marsault C, et al. Is there an apparent diffusion coefficient threshold in predicting tissue viability in hyperacute stroke? *Stroke* 2001;**32**:2486–91.
- [31] An H, Ford AL, Vo K, Powers WJ, Lee JM, Lin W. Signal evolution and infarction risk for apparent diffusion coefficient lesions in acute ischemic stroke are both time- and perfusion-dependent. *Stroke* 2011;**42**:1276–81.
- [32] Brazzelli M, Chappell FM, Miranda H, Shuler K, Dennis M, Sandercock PA, et al. Diffusion-weighted imaging and diagnosis of transient ischemic attack. *Ann Neurol* 2014;**75**:67–76.
- [33] Winbeck K, Bruckmaier K, Etgen T, von Einsiedel HG, Rottinger M, Sander D. Transient ischemic attack and stroke can be differentiated by analyzing early diffusion-weighted imaging signal intensity changes. *Stroke* 2004;**35**:1095–9.
- [34] Carpentier N, Edjlali M, Bouhafs F, Roca P, Calvet D, Touze E, et al. Serial brain MRI in TIA patients. *J Neuroradiol* 2012;**39**:137–41.
- [35] Ay H, Arsava EM, Johnston SC, Vangel M, Schwamm LH, Furie KL, et al. Clinical- and imaging-based prediction of stroke risk after transient ischemic attack: the CIP model. *Stroke* 2009;**40**:181–6.
- [36] Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, Gaskill-Shipley MF. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics* 2006;**26**(Suppl. 1):S19–41 [discussion S42–3].
- [37] Ducreux D, Oppenheim C, Vandamme X, Dormont D, Samson Y, Rancurel G, et al. Diffusion-weighted imaging patterns of brain damage associated with cerebral venous thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;**22**:261–8.
- [38] Doerge CA, Tavakolian R, Kerskens CM, Romero BI, Lehmann R, Einhaupl KM, et al. Perfusion and diffusion magnetic resonance imaging in human cerebral venous thrombosis. *J Neurol* 2001;**248**:564–71.
- [39] Favrole P, Guichard JP, Crassard I, Bousser MG, Chabriat H. Diffusion-weighted imaging of intravascular clots in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2004;**35**:99–103.
- [40] Atlas SW, DuBois P, Singer MB, Lu D. Diffusion measurements in intracranial hematomas: implications for MR imaging of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;**21**:1190–4.
- [41] Randoux B, Marro B, Dormont D, Samson Y, Marsault C. Intracerebral hematoma associated with reduced apparent diffusion coefficient mimicking acute stroke. *J Neuroradiol* 2003;**30**:57–9.
- [42] Wiesmann M, Mayer TE, Yousry I, Hamann GF, Bruckmann H. Detection of hyperacute parenchymal hemorrhage of the brain using echo-planar T2*-weighted and diffusion-weighted MRI. *Eur Radiol* 2001;**11**:849–53.
- [43] Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004;**35**:502–6.
- [44] Lam WW, So NM, Wong KS, Rainer T. B0 images obtained from diffusion-weighted echo planar sequences for the detection of intracerebral bleeds. *J Neuroimaging* 2003;**13**:99–105.
- [45] Silvera S, Oppenheim C, Touzé E, Ducreux D, Page P, Domigo V, et al. Spontaneous intracerebral hematoma on diffusion-weighted MR images: influence of T2-shine-through and T2-blackout effects. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;**26**:236–41.
- [46] Olivot JM, Mlynash M, Kleinman JT, Straka M, Venkatasubramanian C, Bammer R, et al. MRI profile of the perihematomal region in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2010;**41**:2681–3.
- [47] Stevens CJ, Heran MK. The many faces of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Br J Radiol* 2012;**85**:1566–75.
- [48] Lamy C, Oppenheim C, Meder JF, Mas JL. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004;**14**:89–96.
- [49] Donmez FY, Basaran C, Kayahan Ulu EM, Yildirim M, Coskun M. MRI features of posterior reversible encephalopathy syndrome in 33 patients. *J Neuroimaging* 2010;**20**:22–8.
- [50] Filippi M, Rocca MA. MR imaging of multiple sclerosis. *Radiology* 2011;**259**:659–81.
- [51] Abou Zeid N, Pirko I, Erickson B, Weigand SD, Thomsen KM, Scheithauer B, et al. Diffusion-weighted imaging characteristics of biopsy-proven demyelinating brain lesions. *Neurology* 2012;**78**:1655–62.
- [52] Rovira A, Pericot I, Alonso J, Rio J, Grive E, Montalban X. Serial diffusion-weighted MR imaging and proton MR spectroscopy of acute large demyelinating brain lesions: case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;**23**:989–94.
- [53] Rovira A, Leon A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *Eur J Radiol* 2008;**67**:409–14.

- [54] Balasubramanya KS, Kooroor JM, Jayakumar PN, Ravishanker S, Kamble RB, Panicker J, et al. Diffusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy in the characterization of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroradiology* 2007;**49**:177–83.
- [55] Inglese M, Salvi F, Iannucci G, Mancardi GL, Mascalchi M, Filippi M. Magnetization transfer and diffusion tensor MR imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;**23**:267–72.
- [56] Sahraian MA, Radue EW, Eshaghi A, Besliu S, Minagar A. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a review of the neuroimaging features and differential diagnosis. *Eur J Neurol* 2012;**19**:1060–9.
- [57] Kim JH, Choi BS, Jung C, Chang Y, Kim S. Diffusion-weighted imaging and magnetic resonance spectroscopy of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: correlation with clinical course. *Neuroradiology* 2011;**53**:939–45.
- [58] Collie DA, Summers DM, Sellar RJ, Ironside JW, Cooper S, Zeidler M, et al. Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: MR imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;**24**:1560–9.
- [59] Oppenheim C, Zuber M, Galanaud D, Detilleux M, Bolgert F, Mas JL, et al. Spectroscopy and serial diffusion MR findings in hGH-Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;**75**:1066–9.
- [60] Agosta F, Pagani E, Petrolini M, Caputo D, Perini M, Prella A, et al. Assessment of white matter tract damage in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor MR imaging tractography study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;**31**:1457–61.
- [61] Castillo M, Mukherji SK. Early abnormalities related to postinfarction Wallerian degeneration: evaluation with MR diffusion-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1999;**23**:1004–7.
- [62] Rath TJ, Hughes M, Arabi M, Shah GV. Imaging of cerebritis, encephalitis, and brain abscess. *Neuroimaging Clin N Am* 2012;**22**:585–607.
- [63] Grand S, Ternier J, Rousseau N, Ashraf A, Tropres I, Remy C, et al. Cerebral abscess: MRI, DWI and MRS features. *J Neuroradiol* 2004;**31**:145–7.
- [64] Chiang IC, Hsieh TJ, Chiu ML, Liu GC, Kuo YT, Lin WC. Distinction between pyogenic brain abscess and necrotic brain tumour using 3-tesla MR spectroscopy, diffusion and perfusion imaging. *Br J Radiol* 2009;**82**:813–20.
- [65] Besada CH, Migliaro M, Christiansen SB, Funes JA, Ajler PM, Monaco RD. Restricted diffusion in a ring-enhancing mucoid metastasis with histological confirmation: case report. *J Comput Assist Tomogr* 2010;**34**:770–2.
- [66] Chong-Han CH, Cortez SC, Tung GA. Diffusion-weighted MRI of cerebral toxoplasma abscess. *AJR Am J Roentgenol* 2003;**181**:1711–4.
- [67] Camacho DL, Smith JK, Castillo M. Differentiation of toxoplasmosis and lymphoma in AIDS patients by using apparent diffusion coefficients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;**24**:633–7.
- [68] Tamrazi B, Almast J. Your brain on drugs: imaging of drug-related changes in the central nervous system. *Radiographics* 2012;**32**:701–19.
- [69] Ruzek KA, Campeau NG, Miller GM. Early diagnosis of central pontine myelinolysis with diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;**25**:210–3.
- [70] White ML, Zhang Y, Andrew LG, Hadley WL. MR imaging with diffusion-weighted imaging in acute and chronic Wernicke encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;**26**:2306–10.
- [71] Halavaara J, Brander A, Lyytinen J, Setälä K, Kallala M. Wernicke's encephalopathy: is diffusion-weighted MRI useful? *Neuroradiology* 2003;**45**:519–23.
- [72] Rugilo CA, Roca MC, Zurru MC, Gatto EM. Diffusion abnormalities and Wernicke encephalopathy. *Neurology* 2003;**60**:727–8 [author reply 727–8].
- [73] Hlaïhel C, Gonnard PM, Champin S, Rousset H, Tran-Minh VA, Cotton F. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Marchiafava-Bignami disease: follow-up studies. *Neuroradiology* 2005;**47**:520–4.
- [74] Oppenheim C, Touze E, Meder JF. Case no 3. MELAS syndrome. *J Radiol* 2003;**84**:82–3.
- [75] Kolb SJ, Costello F, Lee AG, White M, Wong S, Schwartz ED, et al. Distinguishing ischemic stroke from the stroke-like lesions of MELAS using apparent diffusion coefficient mapping. *J Neurol Sci* 2003;**216**:11–5.
- [76] Kim JH, Lim MK, Jeon TY, Rha JH, Eo H, Yoo SY, et al. Diffusion and perfusion characteristics of MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode) in thirteen patients. *Korean J Radiol* 2011;**12**:15–24.
- [77] Jung SL, Kim BS, Lee KS, Yoon KH, Byun JY. Magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging changes after hypoglycemic coma. *J Neuroimaging* 2005;**15**:193–6.
- [78] Albayram S, Ozer H, Gokdemir S, Gulsen F, Kiziltan G, Kocer N, et al. Reversible reduction of apparent diffusion coefficient values in bilateral internal capsules in transient hypoglycemia-induced hemiparesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;**27**:1760–2.
- [79] Server A, Kulle B, Gadmar OB, Josefsen R, Kumar T, Nakstad PH. Measurements of diagnostic examination performance using quantitative apparent diffusion coefficient and proton MR spectroscopic imaging in the preoperative evaluation of tumor grade in cerebral gliomas. *Eur J Radiol* 2011;**80**:462–70.
- [80] Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology* 2005;**235**:985–91.
- [81] Provenzale JM, McGraw P, Mhatre P, Guo AC, Delong D. Peritumoral brain regions in gliomas and meningiomas: investigation with isotropic diffusion-weighted MR imaging and diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2004;**232**:451–60.
- [82] Lu S, Ahn D, Johnson G, Law M, Zagzag D, Grossman RI. Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index. *Radiology* 2004;**232**:221–8.
- [83] Van Cauter S, Verraart J, Sijbers J, Peeters RR, Himmelreich U, De Keyser F, et al. Gliomas: diffusion kurtosis MR imaging in grading. *Radiology* 2012;**263**:492–501.
- [84] Toh CH, Castillo M, Wong AM, Wei KC, Wong HF, Ng SH, et al. Primary cerebral lymphoma and glioblastoma multiforme: differences in diffusion characteristics evaluated with diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;**29**:471–5.
- [85] Yamashita Y, Kumabe T, Higano S, Watanabe M, Tominaga T. Minimum apparent diffusion coefficient is significantly correlated with cellularity in medulloblastomas. *Neurol Res* 2009;**31**:940–6.
- [86] Guzman R, Barth A, Lovblad KO, El-Koussy M, Weis J, Schroth G, et al. Use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiating purulent brain processes from cystic brain tumors. *J Neurosurg* 2002;**97**:1101–7.
- [87] Holtas S, Geijer B, Stromblad LG, Maly-Sundgren P, Burtscher IM. A ring-enhancing metastasis with central high signal on diffusion-weighted imaging and low apparent diffusion coefficients. *Neuroradiology* 2000;**42**:824–7.
- [88] Yin B, Liu L, Zhang BY, Li YX, Li Y, Geng DY. Correlating apparent diffusion coefficients with histopathologic findings on meningiomas. *Eur J Radiol* 2012;**81**:4050–6.
- [89] Annet L, Duprez T, Grandin C, Dooms G, Collard A, Cosnard G. Apparent diffusion coefficient measurements within intracranial epidermoid cysts in six patients. *Neuroradiology* 2002;**44**:326–8.
- [90] Moen KG, Skandsen T, Folvik M, Brezova V, Kvistad KA, Rydland J, et al. A longitudinal MRI study of traumatic axonal injury in patients with moderate and severe traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;**83**:1193–200.
- [91] Galanaud D, Perlberg V, Gupta R, Stevens RD, Sanchez P, Tolard E, et al. Assessment of white matter injury and outcome in severe brain trauma: a prospective multicenter cohort. *Anesthesiology* 2012;**117**:1300–10.
- [92] Cohen-Gadol AA, Britton JW, Worrell GA, Meyer FB. Transient cortical abnormalities on magnetic resonance imaging after status epilepticus: case report. *Surg Neurol* 2004;**61**:479–82 [discussion 482].
- [93] Widjaja E, Raybaud C. Advances in neuroimaging in patients with epilepsy. *Neurosurg Focus* 2008;**25**:E3.
- [94] Winston GP, Micallef C, Symms MR, Alexander DC, Duncan JS, Zhang H. Advanced diffusion imaging sequences could aid assessing patients with focal cortical dysplasia and epilepsy. *Epilepsy Res* 2014;**108**:336–9.
- [95] Le Bihan D, Johansen-Berg H. Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function. *Neuroimage* 2012;**61**:324–41.
- [96] Brugieres P, Thomas P, Maraval A, Hosseini H, Combes C, Chafiq A, et al. Water diffusion compartmentation at high B values in ischemic human brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;**25**:692–8.
- [97] Federau C, O'Brien K, Meuli R, Hagmann P, Maeder P. Measuring brain perfusion with intravoxel incoherent motion (IVIM): initial clinical experience. *J Magn Reson Imaging* 2014;**39**:624–32.
- [98] Aso T, Urayama S, Poupon C, Sawamoto N, Fukuyama H, Le Bihan D. An intrinsic diffusion response function for analyzing diffusion functional MRI time series. *Neuroimage* 2009;**47**:1487–95.

30-806-C-10 ■ Imagerie par résonance magnétique de diffusion de l'encéphale chez l'adulte : technique, résultats normaux et pathologiques

[99] Guye M, Parker GJ, Symms M, Boulby P, Wheeler-Kingshott CA, Salek-Haddadi A, et al. Combined functional MRI and tractography to demonstrate the connectivity of the human primary motor cortex in vivo. *Neuroimage* 2003;**19**:1349–60.

[100] Toosy AT, Ciccarelli O, Parker GJ, Wheeler-Kingshott CA, Miller DH, Thompson AJ. Characterizing function-structure relationships in the human visual system with functional MRI and diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 2004;**21**:1452–63.

M. Tisserand, Doctorante.

C. Malherbe, Ingénieur de recherche.

C. Mellerio, Praticien hospitalier.

M. Edjlali, Praticien hospitalier.

O. Naggara, Praticien hospitalier.

J.-F. Meder, Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service.

C. Oppenheim, Professeur des Universités, praticien hospitalier (c.oppenheim@ch-sainte-anne.fr).

Département d'imagerie morphologique et fonctionnelle, Centre hospitalier Sainte-Anne, 1, rue Cabanis, 75014 Paris, France.

Inserm S894, Centre de psychiatrie et neurosciences, 2 ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.

Faculté de médecine Paris Descartes, Centre de psychiatrie et neurosciences, 15, rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Tisserand M, Malherbe C, Mellerio C, Edjlali M, Naggara O, Meder JF, et al. Imagerie par résonance magnétique de diffusion de l'encéphale chez l'adulte : technique, résultats normaux et pathologiques. EMC - Radiologie et imagerie médicale - musculosquelettique - neurologique - maxillofaciale 2014;9(4):1-20 [Article 30-806-C-10].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique

Annexe 3

Modified Rankin Scale (mRS)

0 : Aucun symptôme

1 : Symptôme sans aucune invalidité (capable de réaliser toutes les activités usuelles)

2 : Invalidité légère (incapable de réaliser toutes les activités usuelles mais capable de s'occuper seul de ses affaires)

3 : Invalidité modérée (nécessite aide mais marche seul)

4 : Invalidité importante (nécessite aide à la marche et besoins physiques corporels)

5 : Invalidité sévère (alité, incontinent, surveillance permanente)

6 : Décès

Annexe 4

Protocole AIC phase aiguë du CH Sainte-Anne

	DWI	3D TOF	FLAIR	T2*	PWI
TE (ms)	81.6 (min)	20 (min)	152	13	60
TR (ms)	6675	3.1 (min)	8375	460	2000
TI (ms)			2093		
Angle de bascule		17°		25°	90°
2D ou 3D	2D	3D	2D	2D	2D
Pulse de séquence	Echo de spin, EPI	Echo de gradient (SPGR)	Echo de spin	Echo de gradient	Echo de gradient, EPI
FOV	24	20	24	24	24
Epaisseur de coupe / espacement entre les coupes (mm)	6/0	1.2	6/0	6/0	6/0
Temps d'acquisition	1 min	2 min 4 s	2 min 15 s	59 s	50 s